

D^r Léon BABALIAN

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS



DES
Rétentions biliaires latentes
DANS LA SYPHILIS



PARIS

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine, 15

1921

A MA MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GILBERT

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique médicale

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Commandeur de la Légion d'honneur

A MON MAÎTRE

Monsieur le Docteur MILIAN

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Chevalier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Docteur LAUNAY.

M. le Professeur DEBOVE, *in memoriam*.

M. le Docteur JALAGUIER.

M. le Docteur VEAU.

M. le Docteur OULMONT, *in memoriam*.

M. le Docteur BOULLOCHE.

M. le Docteur LAUNOIS, *in memoriam*.

M. le Docteur BENSAUDE.

M. le Docteur FUNCK-BRENTANO.

M. le Docteur LIAN.

M. le Docteur MILIAN.

LES Rétentions biliaires latentes DANS LA SYPHILIS

INTRODUCTION

Peu après la contamination syphilitique et avant même l'apparition du chancre, le tréponème commence à essaimer dans l'organisme. Sa pullulation, bien que se faisant à bas bruit, y est intense et rapide, et il est probable que dès le début de l'infection aucun tissu n'est à l'abri des coups de la vérole qui est, comme l'a dit Ricord, un véritable « branlebas pour l'économie ». Reins, rate, système nerveux, surrénales sont insidieusement touchés dès cette période, et deviennent le siège de lésions longtemps *latentes*. Et quand, au bout de plusieurs mois, de plusieurs années, des accidents bruyants viendront à éclater, « on éprouvera une certaine hésitation, une sorte de répugnance, à les rattacher à leur véritable cause » (1).

De tous les organes précocement atteints par la syphilis, le foie est celui sur lequel se concentre

1. Roger, *les Maladies infectieuses*.

actuellement l'attention des cliniciens. En particulier l'ictère observé au cours de la syphilis est-il toujours la résultante d'une hépatite syphilitique latente ? N'est-il pas plus souvent déterminé par le traitement spécifique lui-même, en l'occurrence les arsenicaux ?

Partisans de l'infection syphilitique ou de l'intoxication médicamenteuse raniment à ce sujet une polémique qui depuis Pasteur n'a cessé d'être débattue. La pathologie hépatique est, en effet, depuis lors une sorte de champ clos où tour à tour la théorie infectieuse l'emporte sur la théorie toxique, ou au contraire le cède à celle-ci. Jusqu'à l'époque actuelle il n'a guère été versé dans le débat que des arguments d'ordre clinique. On s'en est tenu pour juger l'état du foie aux modifications de volume et de sensibilité de cette glande, à l'ictère et à son intensité. Le foie paraissait d'ailleurs un organe étonnamment résistant aux infections. Le dogme qui fait de la cellule hépatique « un élément fort vivace et fort résistant » est encore enseigné par Hanot lorsqu'en 1895 il est pour la première fois question de la « facilité du surmenage hépatique ». A cette date en effet MM. Cassaët et Mongour (1) montrent l'importance du syndrome urologique pour mettre en évidence ce surmenage au cours d'affections apparemment ou réellement bénignes. Au cours de ces affections, alors que l'examen clinique, tout à fait insuffisant pour permettre de juger de l'état du foie, ne fait qu'endormir le cli-

1. *Gaz. Heb. de Méd. et Chirur.*, 23 fév. 1895.

nicien dans une fausse sécurité, son exploration systématique par des méthodes de laboratoire montre l'existence d'une atteinte légère de cette glande. Grâce aux perfectionnements de ces méthodes, la cellule hépatique apparaît de plus en plus comme un élément d'une extrême fragilité, réagissant en quelques heures à la moindre infection, à la moindre intoxication.

Ce sont les troubles insidieux occasionnés par cette altération hépatique latente qu'on a qualifiés de petite insuffisance hépatique, ou mieux de *dyshépatie*. Celle-ci fut recherchée ces dernières années dans la plupart des maladies infectieuses, et dans plusieurs intoxications, alcool et chloroforme par exemple.

C'est cette même dyshépatie que nous nous sommes proposé de rechercher au cours de la syphilis par l'étude, à ses différentes périodes, des rétentions biliaires latentes. Nous pensons avoir pu établir ainsi la précocité et la fréquence de l'atteinte hépatique dans cette affection.

Nous avons d'autre part étudié les rétentions biliaires consécutives au traitement arsenical espérant saisir le processus pathogénique intime qui commande l'ictère dit arsenical et apporter dans le conflit que soulève cet ictère quelques arguments d'une objectivité plus certaine que ceux donnés jusqu'à ce jour.

Enfin nous avons terminé ce modeste travail par une courte étude comparée des rétentions biliaires post-arsenicales et de l'épreuve de l'hémoclasie digestive au cours de ce traitement.

Nous ne saurions terminer ces lignes sans exprimer tous nos remerciements à notre maître, M. Milian, qui a bien voulu nous inspirer ce travail, et dont les conseils éclairés et la conviction profonde nous ont été si précieux. Nous lui en gardons une vive reconnaissance.

HISTORIQUE

Les rétentions biliaires au cours de la syphilis sont connues depuis longtemps, car l'ictère syphilitique qui en représente la manifestation clinique la plus probante est déjà signalé par les auteurs du xvi^e siècle.

L'historique de l'ictère syphilitique a été exposé en détail dans plusieurs thèses et en particulier dans celle de Delavarenne (1). Nous n'en indiquerons que les principales étapes.

Dès le début du xvi^e siècle, c'est-à-dire peu après l'épidémie de syphilis en Europe, Paracelse aurait noté la coïncidence de la jaunisse avec la vérole. Les médecins qui écrivent alors sur cette maladie attribuent au foie l'ensemble des symptômes qu'ils observent. Le foie, selon les théories de Galien, alors en honneur, n'est-il pas l'organe le plus important de l'économie, celui duquel dépend l'intégrité des fonctions vitales, à la fois « foyer de la chaleur animale » et « siège de la sanguification ». Telle est l'opinion de Fallope qui fait du foie une sorte de réservoir du germe syphilitique.

1. Thèse de Paris, 1879.

Après des fluctuations diverses les théories de Galien perdent de leur autorité. En 1773, Van Swieten, « dans son ardeur à combattre ce que nous appellerions aujourd'hui la théorie hépatique des infections, sacrifie toute la syphilis hépatique » (1). Vers la même époque, Hunter nie l'action de la syphilis sur les viscères, le foie en particulier.

Cependant l'existence de l'ictère syphilitique est affirmée par Astruc (1740), par Rosen de Rosenstein (1764). Ces ictères sont donc connus depuis longtemps ; mais Portal en 1812 paraît avoir le premier distingué les ictères précoces des ictères tardifs. Ils sont ensuite étudiés par Ricord dès 1838, puis par Gubler, qui en 1853, les explique par l'hypothèse peu vraisemblable d'une roséole interne du cholédoque. En 1866, Lancereaux les attribue à la compression ganglionnaire du hile hépatique. Puis, à la suite des idées de Hanot ils sont rattachés à une angiocholite aiguë catarrhale et desquamative. Dès lors l'impulsion est donnée, les ouvrages se multiplient, et, malgré les objections de quelques hésitants tels que Cornil, l'ictère syphilitique secondaire est définitivement admis depuis les travaux que Fournier lui a consacrés.

Si l'histoire de l'ictère syphilitique est riche de noms et de faits ; s'il est possible de dire que l'étude clinique des rétentions biliaires au cours de la syphilis date de l'apparition même de cette affection, il

1. Chevallier, *Journ. méd. franç.*, février 1920, p. 53.

est évident que l'étude du syndrome urologique de la syphilis, tant au point de vue de la nutrition générale que fonctionnement hépatique, ne saurait remonter qu'à ces dernières années.

La première indication bibliographique nous est donnée par Julien (1) qui signale dans son traité de 1899 la thèse de Stefanoff (St-Pétersbourg, 1875). Ce dernier auteur aurait trouvé « au moment où apparaissent les accidents (des premières périodes de la syphilis) une augmentation considérable de l'excrétion de l'urée, assez rapidement justiciable du traitement mercuriel ».

En 1895, MM. Cassaët et Mongour (2) signalent de l'hypoazoturie, de la glycosurie et de l'urobilinurie dans un cas de paralysie générale.

Dès lors une série d'auteurs, à la suite des travaux de Bouchard, étudient le métabolisme des matières azotées dans la syphilis, et posent ainsi le problème du fonctionnement hépatique dans cette affection. Au nombre de ceux-ci il faut citer MM. Radaeli (3), J. Souat (4), Gastou (5), J. Ferras (6), puis l'important mémoire de M. J. Patoir (7), et enfin celui de MM. Gaucher et Crouzon (8).

1. *Traité des maladies vénériennes*, 1899, p. 647.

2. *Gaz. hebd. de Méd. et Chir.*, 23 février 1895.

3. *Giorn. Ital. del. mal. vén.*, 1900, résumé in *Ann. de Derm.*, 1901, p. 808.

4. Thèse de Toulouse, 1900.

5. *Soc. de Derm.*, 7 mars 1901.

6. Thèse de Paris, 1901.

7. *Arch. gén. de Méd.*, 1901, p. 385.

8. *Journ. de Physiol. et pathol. gén.*, 1902, p. 105.

Dans les années suivantes c'est plus particulièrement l'étude de la fonction biligénique qui retient l'attention des syphiligraphes. En 1903, M. Samberger (1) étudie, après Justus, l'urobilinurie de la syphilis secondaire. En 1910, les ictères secondaires véritablement syphilitiques sont considérés par MM. Gauthier et Giroux (2) comme des ictères hémolytiques. Quelques observations en sont depuis lors publiées par M. Gelé, MM. Chauffard et Troisier, M. J. Huber (3). Malgré ces travaux, la notion de l'hépatite syphilitique secondaire, que soupçonnait déjà Fourrier, est acceptée par la majorité des auteurs à la suite des publications de MM. Sézary (4), Abrami (5), Langevin et Brulé (6).

1. *Arch. f. Derm.*, t. LXVII, p. 89.

2. *Ac. de méd.*, 28 mars 1911.

3. Thèse. Paris, 1913-1914.

4. *Soc. de Biol.*, 11 avril 1908.

5. Thèse. Paris, 1910.

6. *Soc. méd. hôp.*, 17 nov. 1916.

CONSIDÉRATIONS SUR LES RÉTENTIONS BILIAIRES LATENTES EN GÉNÉRAL

Il n'est sans doute pas de question plus controversée actuellement que celle de la fonction biligénique du foie. Aussi est-il peut-être hasardeux de tenter dès maintenant une application pratique des rétentions biliaires et de chercher dans leurs manifestations les plus minimes la signature d'altérations, cliniquement latentes, du foie ou du sang. Malgré la richesse de la littérature médicale à ce sujet les discussions les plus contradictoires sur les rétentions biliaires rendent leur interprétation très difficile.

L'étude d'affections les plus diverses, en particulier de la pneumonie et de la cirrhose éthylique, a montré à MM. Chauffard et Gouraud, Brault et Garban (1), Brulé et Garban (2) *que, en l'absence de tout ictère*, l'examen systématique du sang, des matières fécales et des urines permet de constater la fréquence de troubles de la fonction biliaire : les urines en particulier renferment souvent de l'*urobi-*

1. Soc. méd. hôp., 30 janv. 1914.

2. Soc. méd. hôp., 6 mars 1914.

line et des sels biliaires, en quantité plus ou moins notable, alors qu'on ne trouve pas trace de pigments vrais.

De telles constatations ont prouvé qu'il peut exister une altération de la fonction biligénique, alors que la clinique ne permet pas d'en soupçonner l'existence. C'est à ces « ictères sans jaunisse » que l'on a donné le nom d'*ictères latents*, terme qui a l'avantage de marquer leur rapport étroit avec les ictères francs, « chloloriques », auxquels ils peuvent aboutir. C'est ce que permet d'établir l'étude, d'une part des sels biliaires, d'autre part de l'urobiline et de ses rapports avec la bilirubine.

Cette étude se complique, il est vrai, du fait que l'urobiline est un corps mal connu au point de vue chimique. Il suffit, pour s'en convaincre, de consulter à ce sujet les différents traités, d'après lesquels ce corps résulte de la réduction de la bilirubine ; or, au nombre des agents réducteurs sont cités — outre l'amalgame de sodium — l'acide chlorhydrique qui est indifférent à ce sujet, puis l'acide azotique, le persulfate d'ammoniaque, l'iode, tous corps oxydants.

La question devient encore plus complexe lorsqu'il s'agit d'expliquer la formation de l'urobiline. La pathogénie de l'urobiline soulève en effet des conflits qui pour l'instant paraissent irréductibles, parce que l'accord n'est pas établi sur les constatations objectives qui doivent servir de base à l'interprétation. Cependant que l'urobilinurie soit due à ce que les

pigments biliaires sont anormalement secrétés au niveau du foie; ou à une insuffisance de fixation par le foie de la stercobiline venue de l'intestin ou à un vice du fonctionnement biliaire de la cellule hépatique qui fait que la bile est rejetée directement dans le sang, puis transformée en urobiline par les tissus et en particulier par le rein; qu'elle soit liée au contraire à une insuffisance du filtre hépatique ne laissant plus passer les éléments constitutifs de la bile qui prendraient naissance dans le sang; c'est toujours le foie qui en est cause. L'urobilinurie prend ainsi la valeur séméiologique d'un déséquilibre viscéral, d'une *dyshépatie*; elle est, comme le dit P. Carrié, un signe très sensible de perturbation fonctionnelle de l'organe.

Quoiqu'il en soit la signification hépatique de cette perturbation est encore affirmée du fait que l'urobiline va souvent de pair avec l'émission par les urines de sels biliaires, cette cholalurie, représentant un symptôme hépatique indiscuté. Et si pour MM. Marcel Labbé et Carrié (1), défenseurs de la théorie entéro-hépatique, il y a là simplement « coïncidence fréquente », pour M. Brulé (2) au contraire il s'agit d'un « parallélisme rigoureux » qui n'est mis en défaut que dans le cas de *réentions dissociées*, le filtre hépatique ne retenant qu'une partie des éléments de la bile, les pigments par exemple.

1. *Presse méd.*, 2 juin 1920.

2. *Recherches récentes sur les ictères* 1920 (*Presse méd.*, 26 nov. 1919).

Mais d'autre part les rétentions pigmentaires pures, et en particulier les urobilinuries isolées, témoignent souvent d'une hémolyse qui pour M. Widal ne relève que d'une altération sanguine.

Aussi, à la suite des travaux de MM. Chauffard et Widal, on admet généralement que les rétentions biliaires peuvent être divisées en trois groupes :

1° Les *rétentions hépatogènes*, qui peuvent être totales (c'est-à-dire portant à la fois sur les sels et l'urobiline), ou transitoirement dissociées.

2° Les *rétentions hématogènes*, uniquement pigmentaires ;

3° Les *rétentions biligènes*, résultant d'un obstacle à l'écoulement de la bile et toujours totales.

Cette classification a pour elle, outre des raisons d'ordre urologique, des arguments chimiques (variations de l'urée sanguine, de l'azote résiduel, de la cholestérinémie), et hématologiques. Elle ne rallie pas cependant tous les suffrages. M. Gilbert (1) en particulier lui reproche d'être trop schématique et de donner des faits une interprétation erronée. Ainsi le mécanisme de l'hémolyse ne serait pas tout entier intra-vasculaire ; ici interviendrait également le rôle des parenchymes ou de leurs lipoides. Nous discuterons de ces diverses théories à propos de l'hémolyse arsenicale.

D'ailleurs il ne faut pas oublier que dans certains cas les rétentions peuvent être *mixtes*, c'est-à-dire à la fois hépatogènes et hématogènes.

1. Chabrol et H. Bénard, *Gaz. des Hôp.*, 25 déc. 1920.

Telles sont les diverses théories pathogéniques entre lesquelles il nous faudra choisir pour expliquer les rétentions biliaires syphilitiques. Pour nous prononcer plus sûrement il eut sans doute été préférable de rechercher les éléments de la bile simultanément dans les urines, le sang et les matières fécales ; nous nous sommes cependant borné à ce point de vue au seul examen des urines, ne désirant faire qu'une simple application à la syphilis des notions admises sur la fonction biligénique et en tirer quelques déductions pratiques.

TECHNIQUES EMPLOYÉES

Les urines de la nuit étant toujours plus concentrées que celles émises dans la journée, ce sont celles émises au réveil qui, de préférence nous ont servi pour les différents examens suivants.

Recherche des sels biliaires dans l'urine

Elle a été faite uniquement par la réaction de Hay, malgré le peu de confiance que les chimistes manifestent à l'égard de ce procédé purement physique. M. Lyon-Caen (1) a montré cependant tout le parti que l'on pouvait tirer de cette réaction simple et rapide et qui consiste à saupoudrer de fleur de soufre l'urine *fraîche et filtrée*. La présence de sels biliaires, en diminuant la tension superficielle, amène la chute rapide du soufre qui se rassemble en plus ou moins grande partie au fond du verre. Pour MM. E. et Ed. Doumer cet abaissement de la tension superficielle est exactement proportionnel au titre des dissolutions de sels biliaires (2). Ainsi que l'a

1. M. Lyon-Caen. *Thèse* de Paris, 1913.

2. E. Ed. Doumer, C. R. Soc. de Biol. de Lille, 12 février 1921.

vérifié M. Lyon-Caen les causes d'erreur de cette méthode sont faibles, puisque seuls le sang, les peptones, l'alcool, le chloroforme ont également un pouvoir dénivellant.

A cette liste il faut ajouter d'après M. Brulé (1) le santal, le copahu, le cubèbe et la térébenthine, causes d'erreur que l'interrogatoire suffit à éliminer. D'ailleurs la recherche des sels biliaires par la réaction de Pettenkofer est loin d'être précise, même pratiquée à l'aide des techniques les plus complexes.

Prenant un moyen terme entre les opinions extrêmes, nous avons apprécié les résultats fournis par la réaction de Hay de la façon suivante :

Chute immédiate du soufre = réaction très positive (+ +).

Chute du soufre au bout de 5 minutes = réaction positive (+).

Chute du soufre au bout de 10 minutes = réaction faible ou douteuse (?)

Recherche des pigments biliaires dans l'urine

Elle a été faite à l'aide de la réaction de Grimmer telle que l'indiquent MM. Castaigne et N. Fiessinger (2) : A 10 centimètres cubes d'urine ajouter 5 centimètres cubes d'une solution de chlorure de baryum à 10 0/0, agiter et jeter sur un petit filtre. Laver le

1. Brulé, *Recherches récentes sur les ictères*. Masson, 920.

2. Castaigne et Fiessinger, *le Livre du médecin*; foie et voies biliaires.

filtre avec un peu d'eau distillée, puis percer le filtre et entraîner le précipité avec 5 centimètres d'alcool à 90 degrés renfermant 5 o/o de son volume d'acide chlorhydrique. Porter le tout au bain-marie bouillant pendant une minute au plus. Si l'urine contient des pigments vrais ou modifiés, l'alcool surnageant prendra des colorations variant du vert au brun.

Recherche de l'urobiline dans les urines

Elle a été pratiquée selon le procédé de Lesieur et Morel indiqué dans la thèse de Pierre Carrié (1) : dans 20 centimètres cubes d'urine mettre de l'acétate de zinc en excès et 20 centimètres cubes d'alcool à 95 degrés.; ajouter quelques gouttes de liqueur iodo-iodurée suivant le procédé conseillé par MM. Gilbert et Herscher ; celle-ci oxydant le chromogène, on obtient ainsi *l'urobiline totale*. Agiter violemment et filtrer ; l'urobiline se traduit par une fluorescence caractéristique que nous avons toujours appréciée à la lumière du jour. Ce procédé de sensibilité moyenne évite ainsi d'attribuer de l'importance à cette minime urobilinurie physiologique.

Recherche de l'urobilinogène dans les urines

Celui-ci est décelé par la teinte rose ou rouge qu'il donne avec le *benzaldéhyde réactif d'Ehrlich*. L'uro-

1. Pierre Carrié, Thèse de Paris, 1914.

bilinogène étant facilement oxydé à l'air sa recherche a été pratiquée aussitôt que possible après l'émission d'urine.

Recherche de la stercobiline

Dans les quelques cas où cette recherche a été effectuée, elle l'a été selon le procédé qu'indiquent MM. Brulé et Garban (1) : Saupoudrer les fèces d'un peu de persulfate d'ammoniaque pour oxyder le chromogène, mélanger avec de l'alcool amylique et rechercher dans le filtrat la fluorescence par addition de la solution alcoolique d'acétate de zinc à 1 000. Dans le cas où cette réaction est restée négative nous l'avons vérifiée par la réaction du sublimé acétique, préconisée par M. Triboulet.

D'une façon générale dans les analyses de pigments biliaires, d'urobiline et de stercobiline, c'est seulement l'expérience qui a pu nous guider dans l'appréciation de l'intensité des réactions, intensité que, selon les cas, nous avons indiquée dans les observations par les signes ++, +, ?

Recherche de la résistance globulaire

La résistance globulaire a été recherchée dans tous les cas selon la *méthode des hématies déplasmatisées* de MM. Widal, Abrami et Brulé. Nous avons suivi

1. Brulé de Garban, *Pr. méd.*, 16 juin 1920.

la technique indiquée dans le traité d'Agasse-Lafont : on prépare d'une part des solutions décroissantes, exactement titrées, de chlorure de sodium, — d'autre part une émulsion de globules rouges, en recueillant le sang dans la solution oxalatée classique, puis en le centrifugeant et en le lavant à deux reprises dans du sérum physiologique. On répartit alors ces solutions, et cette émulsion dans 19 tubes à hémolyse de la façon suivante :

1 ^{er} tube	Sol. de NaCl à 9 o/oo :	XX gouttes + G. R. I goutte.		
2 ^e	—	8,5	—	—
3 ^e	—	8	—	—
.				
18 ^e	—	0,5	—	—
19 ^e	—	0	—	—

Nous avons considéré comme normale la résistance globulaire ou l'hémolyse initiale (H_1) = 4,5 et l'hémolyse totale (H_T) = 3.

Recherche des hémolysines

La recherche des autolysines et des isolysines a été faite d'après la technique de J. Troisier (1). Le sang du malade est prélevé aseptiquement par ponction. On en laisse coaguler une partie que l'on centrifuge après décollement du caillot. On en recueille une autre partie dans la solution oxalatée et chlorurée ; on la centrifuge, puis les hématies sont lavées

1. Thèse Paris, 1909-1910, p. 47.

dans du sérum physiologique, centrifugées à nouveau et débarrassées de leur eau de lavage. Sérum et hématies déplasmatisées du témoin sont obtenus de la même façon. Nous avons alors disposé 6 tubes de la façon suivante :

Tubes.....	1	2	3	4	5	6
Sérum.....	XX	XX	»	»	»	»
Sérum témoin.....	»	»	XX	XX	»	»
Nacl à 9 o/oo.....	»	»	»	»	XX	XX gouttes
Hématies déplasmatisées.	I	»	I	»	I	»

H. témoins déplasmatisées. » I » I » I

Les tubes 5 et 6 sont destinés à montrer que les globules employés ne sont pas altérés pendant le temps nécessaire à l'expérience. Les tubes 3 et 4 montrent que le sérum témoin ne renferme pas d'hémolysines. L'hémolyse dans le tube 2 indique l'existence de l'isolysine ; celle du tube 1 l'existence de l'autolysine. Les lectures ont été faites, comme pour la recherche de la résistance globulaire, après une demi-heure, puis une heure de séjour des tubes à l'étuve à 37°. Pratiquement les résultats de la seconde lecture n'ont jamais modifié ceux de la première.

Dans l'unique cas où nous avons constaté l'existence d'une hémolysine post-arsenicale nous nous sommes abstenu de pratiquer les épreuves d'inactivation du sérum par chauffage à 56° de réactivation par addition de sérum frais.

RÉTENTIONS BILIAIRES LATENTES AU COURS DE LA SYPHILIS NON TRAITÉE

A l'aide des procédés ci-dessus indiqués, nous avons recherché l'existence de rétentions biliaires chez des syphilitiques de toutes les périodes. Tous les malades observés étaient hospitalisés et par conséquent au repos et à l'abri d'écarts alimentaires tels que ingestion de boissons alcooliques ou d'une grande quantité de sucre, capables à eux seuls de donner naissance à de l'urobilinurie même chez l'individu bien portant. De plus, à part les quelques cas où nous l'avons signalé, ces malades ne présentent pas d'antécédents d'alcoolisme, ni d'autre affection. Les rétentions biliaires qu'ils présentent ressortissent donc à la seule syphilis ; elles ont été étudiées par l'examen systématique des urines dans le laps de temps, souvent trop court, qui a précédé la mise au traitement de ces malades.

Dans ce chapitre nous grouperons d'abord par période les différents cas observés, puis nous rechercherons quelles déductions on peut tirer de cet exposé. Signalons pour n'y plus revenir qu'à part un seul cas (obs. XII), aucun des malades que nous

avons étudiés dans ce chapitre, ne présente de *réentions biliaires patentes* ; ni altération de la coloration normale de la peau, des muqueuses et des selles, ni modification de volume du foie et de la rate.

§ 1. — Réentions biliaires dans la syphilis primaire

Neuf syphilitiques primaires (obs. I à IX) ont été étudiés avant tout traitement. L'examen des urines au point de vue des sels biliaires et de l'urobiline est positif dans 5 cas qui se répartissent de la façon suivante :

OBS. I. — Femme de 27 ans, présentant un chancre âgé de douze jours, au dire de la malade. D'ailleurs, si l'examen à l'ultra-microscopique est positif, la réaction de Wassermann dans le sang ne l'est pas encore. Pendant une dizaine de jours il apparaît une réention biliaire latente du type *total*, portant à la fois sur l'urobiline et les sels biliaires ; pendant ce laps de temps il existe une fébricule de nature syphilitique.

OBS. II. — Chancre de trois semaines chez une malade âgée de vingt ans. Dès le premier examen il existe une réention biliaire totale.

OBS. III. — Chancre de douze jours (?) chez une malade de vingt ans : la réaction de Wassermann est déjà faiblement positive. Il existe, dès le premier examen, et pendant trois jours seulement, une réention totale.

OBS. VI. — Chancre de un mois chez un malade âgé de vingt-deux ans. Il existe dès le premier examen une cholalurie dissociée ; celle-ci n'a été admise qu'après plusieurs recherches infructueuses de l'urobiline.

Pendant les premiers jours d'hospitalisation le malade présente une fébricule de nature syphilitique.

OBS. VII. — Chancre d'un mois chez un malade âgé de vingt-cinq ans. Il existe dès le premier examen une rétention biliaire latente qui s'explique d'ailleurs en partie par des antécédents de paludisme ; il est cependant impossible de refuser toute action à la syphilis dans l'existence de cette rétention, car celle-ci ne disparaît qu'après traitement antisyphilitique.

En résumé les rétentions biliaires syphilitiques se rencontrent à la période primaire dans 5 cas sur 9, c'est-à-dire *dans plus de 50 o/o des cas*, chez des malades jeunes de préférence. Elles sont très précoces puisqu'elles existent déjà chez un malade dont la syphilis remonte à douze jours ; nous n'avons assisté à leur éclosion que dans un seul cas (obs. I).

Quatre fois ces rétentions furent totales. Une fois elles ne portèrent que sur les sels biliaires, résultat d'autant plus inattendu que la cholalurie dissociée n'a encore jamais été signalée au cours de la syphilis, à notre connaissance tout au moins. Il n'y eut jamais d'urobilinurie dissociée ; il n'a donc jamais été utile de rechercher la résistance globulaire à cette période.

Dans 2 cas (obs. I et VI) les rétentions s'observent chez des malades présentant des fébricules syphilitiques.

L'évolution spontanée de ces rétentions ne fut suivie que chez deux malades (obs. I et III) où elles disparurent en dehors de tout traitement au bout de dix et de trois jours ; les autres malades furent mis trop rapidement au traitement pour qu'il ait été permis de suivre cette évolution.

Quant aux quatre syphilitiques primaires où l'on ne trouve pas de rétentions biliaires avant traitement (obs. IV, V, VIII et X), ce sont des malades sensiblement plus âgés ; l'un en particulier est âgé de cinquante-huit ans.

Deux autres syphilitiques primaires (obs. IX et XI) ne furent observés qu'après le début du traitement. Leur cas sera examiné dans un chapitre ultérieur.

Enfin faisons remarquer que les rétentions biliaires furent plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes ; il n'est possible à ce sujet de donner aucune précision, le nombre de malades femmes examinées étant trop restreint.

§ 2. — Rétentions biliaires latentes dans la syphilis secondaire

Dix-sept syphilitiques secondaires ont été étudiés avant tout traitement. L'examen des urines permet de les diviser en deux lots d'inégale importance au point de vue des rétentions biliaires.

A) Dans un premier lot (obs. XII à XIX) rentrent huit cas de syphilis secondaire à la phase éruptive : roséole plus ou moins transformée en éruption papuleuse ou papulo-squameuse généralisée.

Sur ces huit malades, sept présentent des rétentions latentes, donc *celles-ci se rencontrent à la phase éruptive de la syphilis secondaire dans 87,5 o/o des cas.*

Sur ces 7 cas il s'agit six fois de rétentions totales ;

elles sont discrètes chez une malade de vingt-deux ans (obs. XVIII). Discrètes également chez un malade de cinquante-deux ans (obs. XVI) où la rétention porte de préférence sur les sels biliaires, sans que ce léger excédent en faveur de la cholalurie puisse être incriminé à toute cause autre que la syphilis. Tous les autres cas (obs. XII, XIV, XV, XVII) montrent au contraire une forte urobilinurie l'emportant le plus souvent sur la cholalurie qui reste discrète.

Dans un seul cas il existe une urobilinurie dissociée (obs. XIII) ; le départ prématuré du malade ne nous a malheureusement pas permis de rechercher chez lui l'état de la résistance globulaire.

Il n'y a pas eu de cas de cholalurie dissociée dans cette série. Quant à la malade de l'observation XIX, âgée de vingt-huit ans, elle n'a jamais présenté de rétentions biliaires ; résultat d'autant plus inattendu que le sexe et l'âge de la malade nous avait paru des conditions favorables à l'apparition de rétentions biliaires dans l'étude que nous en avons faite à la période primaire.

L'évolution spontanée de ces rétentions latentes paraît être de très courte durée. Chez deux malades (obs. XIV et XV) l'urobilinurie s'atténue notablement et la cholalurie disparaît même au bout de deux jours. L'évolution spontanée des autres rétentions n'a pu être observée, le traitement ayant été rapidement institué.

B) Examinons maintenant les malades du second

lot (obs. XXI à XXIX). Il s'agit ici de malades à la phase silencieuse de la syphilis secondaire : aux manifestations généralisées de la phase éruptive ont succédé des accidents plus disciplinés, d'évolution plus lente, d'aspect plus uniforme, et localisés dans une région des téguments ou des muqueuses ou sur un appareil.

Sur ces neuf malades, l'un est atteint de méningite syphilitique (obs. XXI) ; à la suite d'intolérance pour le novar, il est mis à l'huile grise, puis au cyanure de mercure jusqu'à la veille de son hospitalisation. Ce traitement peut être mis en cause dans la rétention biliaire totale qu'il présente.

Sur les huit malades restant, il n'y a qu'un seul cas de rétention (obs. XXII) ; il s'agit d'un malade syphilitique depuis sept mois, porteur de plaques muqueuses et présentant une rétention totale, avec urobilinurie et cholalurie marquées et tenaces.

Ainsi donc à la phase silencieuse de la période secondaire, les rétentions biliaires ne s'observent plus que dans 12 0/0 des cas.

§ 3. — Rétentions biliaires latentes dans la syphilis tertiaire

Dix malades ont été étudiés à ce point de vue. Suivant qu'il s'agit de lésions hépatiques patentes, — ou de syphilides tertiaires de la peau ou des muqueuses, — ou encore de syphilis nerveuse, on peut diviser ces malades en trois lots :

A) Dans le premier lot il existe toujours des rétentions biliaires, constantes et abondantes. C'est le cas pour un syndrome hépato-splénomégalique (obs. XXX), pour une cirrhose hypertrophique avec foie ficelé (obs. XXXI) ; chez ces deux malades il est vrai il existe également de petits signes d'alcoolisme. C'est encore le cas pour une cirrhose ascitique où la syphilis paraît seule en cause (obs. XXXII) ; ce dernier malade présente de plus des manifestations de syphilis neurotrope ; il est à remarquer ici que le traitement antisyphilitique antérieur peut être rendu responsable de la rétention biliaire.

B) Les quatre malades du second lot se répartissent de la façon suivante :

Obs. XXXIII : gommes et ostéite syphilitique ; pas de lésion apparente du foie ; cholalurie et urobilinurie constantes et très positives.

Obs. XXXIV : gommes multiples, glycosurie légère ; pas de lésion apparente du foie ; rétentions biliaires discrètes et fugaces.

Obs. XXXV et XXXVI : gommes, examen des urines négatif.

C) Enfin dans 3 cas de syphilis nerveuse, l'examen des urines reste complètement négatif (obs. XXXVI, XXXVII et XXXVIII).

§ 4. — Rétentions biliaires latentes dans la syphilis en général

De l'exposé précédent plusieurs constatations s'imposent. C'est tout d'abord la *précocité des réten-*

tions biliaires syphilitiques. Cette notion est d'ailleurs bien établie depuis que M. Milian a décrit l'ictère syphilitique primaire (1). Cet auteur en a publié 3 cas dont la nature syphilitique s'est trouvée affirmée par l'évolution, l'aspect clinique et l'absence de toute autre cause perceptible d'ictère ; l'un de ceux-ci est apparu douze jours après le début d'un chancre de réinfection ; l'autre en même temps que le chancre ; le troisième deux jours avant l'apparition du chancre, chez un alcoolique il est vrai.

Pour notre part, nous avons rencontré des rétentions biliaires latentes douze jours après l'apparition du chancre. Cette précocité des rétentions biliaires se comprend d'autant mieux si l'on tient compte de l'essaimage du tréponème dans l'économie qui commence à se faire à bas bruit avant l'apparition du chancre. C'est ainsi que Erich Hoffmann, cité par M. Milian, a montré par l'inoculation au singe que le sang des syphilitiques est déjà contagieux quarante jours après l'infection.

D'autre part, au double point de vue de leur fréquence et de leur évolution, les rétentions biliaires permettent de diviser la syphilis en deux grands stades : l'un où elles sont fréquentes, discrètes et fugaces ; l'autre au contraire où elles se caractérisent par leur rareté, leur abondance et leur continuité.

A) Le premier stade s'étend depuis l'apparition du

1. Milian, *Paris médical*, 21 avril 1920.

chancre jusqu'au déclin de la phase éruptive de la syphilis secondaire. Dès le début de ce stade les rétentions latentes se rencontrent dans la moitié des cas environs, puis par une progression croissante elles atteignent au moment de la roséole l'énorme proportion de 87,5 o/o. Elles sont par conséquent *très fréquentes* et attestent ainsi cette « affinité toute particulière, déjà si remarquable et si connue chez le nourrisson hérédo-syphilitique, du tréponème pour le foie » (Milian).

Elles restent presque toujours *latentes*, leur existence ne s'affirmant par aucun trouble réel de la santé générale. Leur évolution est en général de courte durée. Le plus souvent elles s'éteignent au bout de quelques jours, en dehors de tout traitement spécifique et sous la seule influence du repos. Ce sont là des caractères qu'elles ont en commun avec l'ictère syphilitique auquel elles aboutissent parfois. Fournier (1), en effet, a insisté sur la bénignité de cet ictère secondaire qui souvent se dissipe spontanément au bout d'une quinzaine de jours sans autres accidents morbides qu'une coloration anormale de la peau et des muqueuses. Cette guérison spontanée est d'ailleurs un caractère commun à tous les accidents syphilitiques dont la cicatrisation est parfois obtenue par le seul repos ; mais lorsque celle-ci se produit, c'est toujours au prix d'une lésion qui continue à évoluer sourdement, et la guérison qui en

1. Fournier, *Traité de la syphilis*, t. I, 1906.

résulte n'est qu'apparente et persiste jusqu'au jour où de nouveaux désordres éclatent, réveillés par une cause intercurrente souvent minime. Sous l'influence de cette cause insignifiante, la rétention biliaire aura tendance à réapparaître, prenant ainsi ce double caractère, propre à ce premier stade, de *fugacité* et d'*intermittence*.

Quelle est la signification des rétentions biliaires constatées à cette époque? Dès 1903, M. Samberger (1) (de Prague), s'inspirant d'un travail de Justus de 1896, constate la fréquence de l'urobilinurie dans la syphilis secondaire ; il lui attribue une origine hémolytique puisqu'elle correspond à certain degré d'anémie ; cette hémolyse serait d'ailleurs due à un trouble de fonctionnement hépatique qui est prouvé par la fréquence de la lévulosurie alimentaire.

La constatation d'une anémie nous paraît aujourd'hui suffisante pour affirmer l'existence d'une hémolyse et d'autre part, Samberger n'étudie pas la cholalurie dont on ne connaît toute l'importance que depuis 1910, à la suite des travaux de Lyon-Caen (2), de Triboulet (3), et de Lemierre et Brulé (4). A cette époque, MM. Gaucher et Giroux (5) ont affirmé, eux aussi, la nature hémolytique du véritable ictère syphilitique secondaire dont ils ont reconnu, il est vrai, la rareté. Cet ictère se caractérise alors par une

1. Samberger, *Arch. f. Derm.*, t. LXVII, p. 89.

2. Lyon-Caen, thèse de Paris, 1910.

3. Triboulet, C. R. de la Soc. de Biol., 10 déc. 1910.

4. Lemierre et Brulé, Soc. méd. Hôp., 23 déc. 1910.

5. Gaucher et Giroux, Ac. de Méd., 28 mars 1911.

cholémie purement pigmentaire, à savoir, — non pas certes cette urobilinurie transitoire alternant avec une rétention totale, phénomène que MM. Laugevin et Brulé(1) ont rencontré dans la syphilis et qui est de nature hépatique, — mais une urobilinurie isolée *constante* s'accompagnant de signes hématologiques capitaux dont le plus important est la diminution de la résistance globulaire ou la présence d'hémolysines dans le sérum.

En réalité, sur 19 malades atteints tant de syphilis primaire que de syphilis secondaire à la phase éruptive, nous n'avons trouvé qu'une seule fois une urobilinurie dissociée ; des circonstances indépendantes de notre volonté ne nous ont pas permis de rechercher dans cet unique cas les signes caractéristiques de l'hémolyse. A supposer même qu'il se soit agi ici de rétention biliaire « hématogène », ce mode peut être considéré comme exceptionnel dans la syphilis.

Faut-il dès lors admettre une origine mixte, à la fois hépatique et hématique, aux rétentions biliaires de ce stade ? Nous avons vu, en effet, en particulier au moment de la roséole, plusieurs cas où les rétentions, tout en portant à la fois sur les sels biliaires et l'urobiline, présentaient un excès marqué de cette dernière substance. A la vérité la résistance globulaire que nous avons trouvée nettement augmentée dans un cas plaide nettement en faveur d'une origine purement hépatique ; il s'agit d'un ictère syphilitique

1. Langevin et Brulé, Soc. méd. Hôp., 17 nov. 1916.

secondaire (obs. XII) où la résistance globulaire, recherchée par la méthode des hématies déplasmatisées et avant tout traitement, est égale à 3,5-2,5.

C'est cette origine purement hépatique que permet d'affirmer le cas très intéressant où une cholalurie dissociée s'est montrée chez un syphilitique primaire (obs. VI). Ce résultat nous a d'autant plus étonné que ce syndrome n'a encore jamais été signalé dans la syphilis — à notre connaissance tout au moins — et nous ne l'avons admis qu'après plusieurs recherches infructueuses de l'urobilinurie.

Impossible dans ce cas d'invoquer une cause extra-hépatique; impossible de chercher à faire intervenir ici les différentes causes qui ont été proposées pour expliquer l'ictère syphilitique. Car ni la compression ganglionnaire du hile comme le voulaient Lancereaux et Cornil, ni une angiocholécyste, ni la dislocation de la travée hépatique selon l'opinion de Hanot, ne sauraient intervenir ici, puisque dans tous ces cas la rétention porterait également sur l'urobiline et les sels biliaires. Inutile à *fortiori* de soulever l'hypothèse de Gubler d'une roséole interne du cholédoque qui ne saurait se produire chez le syphilitique primaire que nous étudions. Quant à l'hémolyse, il est évident qu'il ne peut en être ici question. Cette cholalurie isolée ne peut donc être que l'expression d'un trouble au niveau même de la cellule hépatique, d'une *hépatite fraste*. Cette hépatite syphilitique, que Fournier avait pressentie,

répond à l'opinion de M. Abrami (1) pour lequel l'ictère syphilitique secondaire, comme la plupart des ictères infectieux, est lié à l'existence d'une *hépatite diffuse* due à l'apport par voie sanguine d'un agent microbien, en l'espèce le tréponème.

Au point de vue anatomo-pathologique, N. Fiessinger (2), a montré dans sa thèse que ce premier degré de lésion de la cellule hépatique répond à une condensation granuleuse du cytoplasme. Il s'agit en somme, moins d'une lésion que d'une perturbation fonctionnelle, d'une *dyshépathie*. Or il n'est pas indifférent, pour le malade comme pour le médecin, de savoir si cette cellule est touchée en plus ou en moins, en d'autres termes s'il s'agit d'hypo ou d'hyperhépatie. Question d'autant plus délicate que pour nombre d'auteurs l'urobilinurie ne peut se produire que dans l'insuffisance hépatique. Rappelons cependant que les rétentions biliaires nous ont paru d'autant plus fréquentes que les malades étaient plus jeunes. Rappelons encore que MM. Stefanoff (3), Radœli (4), Gastou (5), Ferras (6), constatent une augmentation souvent considérable de l'élimination de l'urée dans les syphilis récentes; M. Radaeli signale en particulier que « la décomposition de

1. P. Abrami, Thèse de Paris, 1910.

2. N. Fiessinger, Thèse de Paris, 1908-1909.

3. Steanoff, Thèse de Saint-Petersbourg, 1875; cité dans le *Traité des maladies vénériennes de Julien*, p. 647, année 1889.

4. Radaeli, *Ann. Dermat. et Syph.*, 1901, p. 808.

5. Gastou, *Soc. Dermat. et Syph.*, 7 mars 1901.

6. Jean Ferras, Thèse de Paris, 1901.

l'albumine est augmentée en proportion telle que le bilan entre l'azote introduit et l'azote éliminé par l'urine et les matières fécales peut être en déficit ». Rappelons enfin que dans son important mémoire M. Patoir (de Lille) (1) conclut à une augmentation du taux de l'urée *chez les syphilitiques jeunes*, à une diminution au contraire de ce taux chez les malades âgés ou dans les périodes silencieuses de la syphilis. Or des travaux récents, ceux de M. Ameuille (2) en particulier, permettent de conclure que l'on rencontre l'azotémie et l'azoturie soit dans l'hyperhépatie, soit dans certains ictères infectieux avec hépatonéphrite, tel l'ictère spirochétosique qui d'ailleurs pour MM. Garnier et Reilly (3), est également un ictère avec hyperhépatie.

Une conclusion se dégage de ces faits, à savoir qu'au cours de ce premier stade les rétentions biliaires, comme l'hyperazoturie, répondent à une *augmentation de l'activité fonctionnelle du foie*. Cette hyperhépatie, que fait pressentir la condensation granuleuse du cytoplasme, explique cette fièvre légère que présentent souvent les syphilitiques secondaires et plus rarement les syphilitiques primaires et sur laquelle MM. Milian et Mouquin (4), ont à nouveau attiré l'attention. Les deux cas de fébricule syphilitique qu'il nous a été donné d'examiner

1. Patoir, *Arch. gén. de méd.*, 1901, p. 385.

2. Ameuille, *Presse méd.*, 10 avril 1919.

3. Garnier et Reilly, *Presse méd.*, 1^{er} nov. 1919.

4. Milian et Mouquin, *Soc. de Derm. et Syph.*, 9 déc. 1920.

(obs. I et VI), s'accompagnent de rétentions biliaires nettes. Cette hyperthermie, comme toutes les hyperthermies, est liée en partie, sinon en totalité, à une activité plus grande des processus protéolytiques qui s'élaborent au niveau du foie. Tout se passe en somme dans l'hépatite syphilitique, comme dans la tuberculose où M. Léon Bernard a montré que la cuti-réaction à la tuberculine est d'autant plus marquée que le sujet est plus résistant. De même dans la syphilis lorsque le foie se trouve déjà sensibilisé par les premiers tréponèmes parvenus jusqu'à lui, il réagit à l'infection syphilitique ; cette réaction est proportionnelle d'une part à la quantité de virus syphilitique, d'autre part à la résistance du terrain.

Faisons remarquer, sans vouloir prendre parti dans la question si controversée que soulève l'origine de l'urobiline, que cette concomitance de l'urobilinurie et de l'hyperhépatie semble apporter un argument contre l'opinion de certains auteurs pour lesquels la cellule hépatique prendrait dans le sang les éléments constitutifs de la bile, déjà formés et prêts à être utilisés, de même que les reins prennent l'urée et les chlorures. En laissant dans le sang, à l'état pathologique, une partie des pigments qu'elle aurait mission d'en extraire, la cellule hépatique ne pourrait faire preuve que d'insuffisance. Si, au contraire, selon les règles classiques, elle élabore la bile, on comprend mieux que son hyperfonctionnement lui permette d'en déverser à la fois dans l'intestin et le sang.

En résumé, au cours du premier stade de la syphilis, c'est-à-dire depuis son début jusqu'à la fin de la phase éruptive de la période secondaire, les rétentions biliaires latentes sont très fréquentes, fugaces, intermittentes, discrètes, mais aboutissant assez souvent à l'ictère ; elles sont l'expression d'une hépatite fonctionnelle et nous apparaissent, moins comme un signe de défaillance hépatique, que comme une réaction de défense du foie devant l'invasion du tréponème, signe avertisseur d'autant plus précieux en raison des sanctions thérapeutiques qu'il comporte et que nous indiquons ultérieurement.

B) Tout autres sont les caractères des rétentions biliaires latentes du second stade de la syphilis, c'est-à-dire de ce stade qui s'étend du début de la phase silencieuse de la période secondaire jusqu'à la phase terminale de la période tertiaire. Tout d'abord leur fréquence tombe brusquement à la proportion de 12 0/0. De plus elles sont plus marquées, continues, cédant difficilement au traitement et n'aboutissant que rarement à l'ictère. On sait en effet la rareté de l'ictère à cette période qui ne se trouve guère réalisé que dans la maladie de Hanot syphilitique et l'ictère chronique par rétention.

Ces caractères sont ceux-là même que MM. Brault et Garban (1) ont décrits aux rétentions biliaires des cirrhoses ; d'après ces auteurs l'urobilinurie ne manque pour ainsi dire jamais dans ces affections,

1. Brault et Garban, Soc. méd. Hôp., 30 janvier 1914.

la cholalurie y est fréquente, la bilirubinurie est tout à fait rare et faible. Il est donc à penser que dès la phase silencieuse de la syphilis secondaire se constituent des lésions de cirrhose. C'est ce que confirme l'autopsie faite par M. Sézary (1) d'un malade mort d'une syphilis secondaire sévère ; il existait entre autres lésions hépatiques de la cirrhose embryonnaire.

D'autre part il est intéressant de noter l'absence de rétentions biliaires dans les cas de *syphilis neurotrope* que nous avons étudiés.

Ces différents caractères impliquent l'idée qu'à la septicémie, du stade initial — septicémie qui atteint le foie comme elle atteint vraisemblablement tous les organes, — succède une période de localisation de l'infection : le tréponème se fixe sur tel ou tel organe, soit qu'il appartienne à une espèce possédant une affinité particulière pour cet organe, soit qu'une moindre résistance de celui-ci favorise son développement. Cette question de terrain explique l'importance chez les syphilitiques des infections et intoxications surajoutées. L'alcoolisme en particulier fixe le virus syphilitique sur le foie de préférence, deux cas de cirrhose syphilitique patente que nous avons étudiés (Obs. XXX et XXXI) se montrent chez des buveurs. L'importance de ces lésions surajoutées justifie la parole de Ricord : « Il fait bon se bien porter quand on a la vérole. »

1. Sézary, C. R. Soc. de Biol., 1908, p. 678.

En résumé *la syphilis hépatique se manifeste dès la phase silencieuse de la période secondaire par des accidents désorganisant de cirrhose*. Il est par conséquent important de pouvoir dès le début de la syphilis surprendre la rétention biliaire encore à son minimum. Ainsi comprise la recherche systématique de cette rétention présente un intérêt pronostique et thérapeutique. Aussi y a-t-il intérêt à disposer de procédés de recherches suffisamment simples pour être appliqués au lit même du malade.

On sait la simplicité de la réaction de Hay. Quant à l'urobiline nous nous sommes demandé si la recherche de l'urobilinogène, qui est simple et rapide ne pourrait être suffisante pour apprécier l'urobilinurie. En réalité, outre que cette recherche comporte des causes d'erreur même en opérant sur des urines fraîchement émises, nous n'avons trouvé par le réactif d'Ehrlich que des doses le plus souvent uniformes et normales d'urobilinogène.

La comparaison entre cette substance et l'urobiline montre en effet que souvent l'urobilinogène pèche par défaut, sans qu'il soit possible d'invoquer une altération rénale puisque, d'après M. Gilbert, c'est l'inverse qui se produirait.

Il est donc nécessaire de rechercher l'urobiline elle-même : le procédé de Lesieur et Morel que nous avons indiqué est peu compliqué et mérite d'être compté avec la réaction de Hay, au nombre des procédés indispensables de la pratique courante. Car, de même que chez tout syphilitique, on ne manque

jamais d'étudier l'état du rein par la recherche de l'albuminurie, il est tout aussi indispensable de dépister chez ces malades l'existence d'une altération hépatique. En effet cette altération, minime au début, évolue si l'on n'y prend garde vers la cirrhose contre laquelle le traitement le mieux dirigé reste le plus souvent inefficace.

Il importe donc, dès le début de l'affection d'être informé de l'état du foie et de diriger l'effort thérapeutique sur cette glande. Il y aurait intérêt à ce propos, à appliquer comme traitement d'assaut de la syphilis le traitement que M. Milian préconise dans les cas d'ictères et de cirrhoses syphilitiques : arsénothérapie, et, simultanément, traitement mercuriel en ingestion.

Ce dernier médicament, sous la forme de calomel par exemple, se trouve ainsi directement apporté au foie, « citadelle avancée contre l'infection » qu'il faut d'urgence secourir.

RÉTENTIONS BILIAIRES LATENTES DANS LA SYPHILIS TRAITÉE

Les ictères survenant au cours d'un traitement antisyphilitique sont connus depuis longtemps. En vertu du vieux principe *Post hoc, propter hoc*, il était naturel de voir dans l'apparition d'une complication, non l'effet de la maladie elle-même, mais du traitement appliqué. Aussi « comme l'ont cru Hunter et les médecins de son école », écrit Ricord dans son traité de 1838, les mercuriaux ont été considérés comme nuisibles en dehors de la syphilis primitive, et accusés de nombreux méfaits. J. Huber rappelle à ce sujet dans sa thèse que les auteurs anglais ont incriminé le mercure dans le déterminisme de l'ictère précoce. C'est contre cette notion que quelques auteurs cherchent à lutter, timidement d'abord, et dès 1815 Lagneau, dans son *Exposé des symptômes de la maladie vénérienne*, conseille de ne pas suspendre les mercuriaux dans la jaunisse « lorsque les symptômes syphilitiques cocomitants menacent de faire des progrès. »

Actuellement la question de l'ictère *hydrargyrique* paraît définitivement réglée. Cet ictère est

causé par une syphilis que la médication n'arrive pas à enrayer ; plus récemment on l'a considéré dans certains cas comme l'expression d'une réaction de Herxheimer sous laquelle nous nous étendrons plus loin. Il n'est d'ailleurs point une exception. Bien que le traitement mercuriel soit rarement appliqué seul aux malades hospitalisés dans le service de M. Milian, nous l'y avons observé dans un cas (obs. XI). Il s'agit d'une malade ayant un chancre depuis quinze jours. Pendant trois jours elle reçoit une injection quotidienne de 0,51 centigramme de cyanure de mercure. La première injection provoque une forte réaction fébrile, et le lendemain l'induration sous-jacente au chancre est nettement augmentée d'étendue. Le surlendemain apparition d'un subictère ; les urines montrent alors, ainsi que les jours suivants, des traces de sels biliaires et de l'urobiline en quantité variable ; il n'y a jamais eu de bilirubine. Il est alors pratiqué dès le quatrième jour de traitement une première injection de Novar à la dose de 0,30 centigrammes ; après un légère recrudescence de l'urobiline toute trace d'éléments biliaires disparaît des urines dès le surlendemain. Le subictère persiste plus longtemps.

Quant à ce que nous appelons aujourd'hui *réactions biliaires latentes*, faisons remarquer que leur apparition fréquente au cours du traitement mercuriel est connue depuis longtemps. Dès 1897, Justus cité par M. Samberger constate la quasi-constance de l'urobilinurie post-hydrargyrique, M. Samberger

lui-même la trouve le lendemain d'une injection ou d'une simple friction mercurielle ; il l'attribue, sans raison suffisante d'ailleurs, à l'action hémolytique du mercure. Cette action serait limitée par l'incitation des organes hématopoïétiques qui résulte d'une part de la destruction des globules rouges, de l'autre de l'action antisypilitique du mercure (1).

Pour notre part nous n'avons pas étudié plus amplement cette question et nous avons limité notre étude à la question si controversée à l'heure actuelle des rétentions biliaires post-arsénicales. Il est intéressant d'indiquer néanmoins que les discussions actuelles sur les rapports des ictères et de la médication arsénicale avaient déjà subi les mêmes fluctuations il y a un siècle à propos du mercure.

Avec l'apparition des arsénicaux et novarsénicaux les cas d'ictères se sont considérablement multipliés et M. Brocq écrivait dernièrement qu'il a constamment dans son service de l'hôpital Saint-Louis des syphilitiques devenus ictériques après traitement par des injections intra-veineuses de novarsenobenzol.

Dès 1911, en même temps que les auteurs allemands, M. Milian est le premier en France à signaler l'ictère toxique du salvarsan (2). Depuis lors un grand nombre d'auteurs ont rapporté des observations d'ictères après traitement par les arsénicaux et tous

1. Samberger, *loco citato*.

2. Milian, L'ictère du salvarsan, *Ann. Mal. vén.*, octobre 1911, p. 728.

accusent formellement ces produits d'en être la cause. Les uns, comme M. Klaussner, les rattachent au pouvoir hémolytique du salvarsan ; les autres, comme MM. Lévy-Bing et Durcœur (1) en font un ictère hépatique, preuve de sa toxicité pour ces auteurs pour que l'ictère syphilitique ne saurait être qu'hémolytique. Malgré ces divergences pathogéniques l'accord est unanime, il s'agit bien d'un ictère toxique.

Mais bientôt la constatation d'ictères syphilitiques exarcebés par le salvarsan impose dès 1913 cette idée à M. Milian que l'ictère précoce survenant au début du traitement est fréquemment la manifestation d'une réaction de Herxheimer (2) ; — l'ictère tardif au contraire, survenant huit à dix semaines après la dernière injection, traduit pour cet auteur l'existence d'une hépto-récidive.

Cependant dans certains cas d'ictères précoces « nous ne saurions affirmer d'une manière absolue, ajoute M. Milian, qu'il n'y a pas une part due au salvarsan sans pouvoir préciser quel a été le mode pathogénique de cet ictère » (3). Telles sont les idées que cet auteur n'a cessé de soutenir depuis lors.

Quelques auteurs ont accepté, en partie seulement, ces théories.

Pour M. Queyrat les poussées urobilinuriques

1. *Ann. Mal. vén.*, 1912, p. 40.

2. *Paris méd.*, 14 novembre 1913 et 5 avril 1919

3. *Soc. derm.*, 2 juillet 1914. — *Soc. méd. hôp.*, 17 octobre 1919 et 20 février 1920.

légères et d'une durée n'excédant vingt-quatre à trente-six heures sont des réactions d'Herxheimer ; les autres plus durables et se répétant à chaque injection seraient des crises de défaillance hépatique, de « méiopragie hépathique » par choc toxique sur un foie antérieurement touché (1). Pour M. Hudelo il pourrait y avoir dans le déterminisme de l'ictère post-arsenical association d'hépto-toxité et de réaction de Herxheimer, opinion éclectique à laquelle se sont rattachés MM. Gougerot et Brocq (2). Enfin pour M. Sicard si l'ictère précoce peut être sous la dépendance d'une hépto-syphilis (réaction d'Herxheimer), l'ictère tartif au contraire est un ictère toxique (3).

Ce serait sortir du cadre de ce travail que d'exposer les nombreux arguments cliniques, physiologiques, anatomiques et chimiques, tous âprement discutés donnés pour et contre ces différentes thèses. Il nous paraît plus intéressant de chercher quelque éclaircissement à ce problème dans l'étude des rétentions biliaires post-arsenicales.

Tout d'abord il faut avouer que l'étude des rétentions *tardives*, faite sur un nombre insuffisant de cas ne nous a donné aucune indication. Deux fois elles furent totales et parurent présenter les caractères des rétentions syphilitiques : Dans un cas elles

1. Queyrat, Soc. méd. hôp., 31 juillet 1914.

2. Brocq. *Bulletin méd.*, 16 mars 1921.

3. Sicard, Haguenau et Kudelski, Soc. méd. hôp., 17 et 24 octobre 1919.

existent chez un syphilitique secondaire (obs. XXI) sept mois après cessation du traitement arsenical ; dans l'autre elles sont constatées un mois après cessation de ce traitement chez un syphilitique tertiaire (obs. XXXII). Chez un secundo tertiaire (obs. XXX) il n'existe pas trace de rétention un mois après cessation d'une traitement arsenical insuffisant.

Quant aux *rétentions biliaires précoces*, elles ont été recherchées chez des malades traités par le novarsénobenzol ; les injections étaient faites à la gaveuse ; elles étaient par conséquent lentes et diluées (0, 01 de novo pour 1 cmc. de sérum physiologique), ce qui, comme l'a montré M. Roger, diminue la toxicité du produit injecté. Les urines des malades n'étaient examinées que le lendemain matin de l'injection ; il est donc impossible de fixer le moment de l'apparition de la rétention.

Celle-ci s'est montrée d'une telle fréquence qu'il n'a pu être établi de relation quelconque entre son apparition et l'emploi des lots de novar. Cette étude reste donc également sans réponse sur l'importante question, soulevée en particulier par MM. Emery et Lacapère, du pouvoir ictérigène de certains lots de 914 (1).

Il semble au premier abord qu'il soit impossible de différencier ces rétentions post-arsenicales les unes des autres, car sur 66 injections 54 ont été sui-

1. Soc. derm. et syph., 10 avril 1919.

vies de rétentions. Celles-ci offrent entre elles une grande similitude : elles portent presque toujours à la fois sur l'urobiline et les sels biliaires, parfois sur l'un de ces deux éléments. Jamais nous n'avons observé de bibiruline, sauf dans les cas où il existait déjà de l'ictère plus ou moins marqué. Ces résultats diffèrent donc sensiblement de ceux obtenus par MM. Langevin et Brulé (1) chez des malades traités au néo-salvarsan : une minorité seulement de leurs malades présentent une urobilinurie post-arsenicale ; chez un nombre moindre encore il existe une réaction de Hay ; enfin exceptionnellement des traces de pigments biliaires.

Les 66 injections que nous avons suivies se décomposent de la façon suivante :

31 sont pratiquées chez des syphilitiques primaires ;

21 d'entre elles ont été suivies de rétention biliaire, soit 68 o/o ;

12 sont faites à la phase éruptive de la période secondaire sur lesquelles 11 rétentions, soit 92 o/o ;

9 injections faites à la phase silencieuse de la période secondaire donnent 7 rétentions, soit 78 o/o ;

Enfin 14 injections chez des syphilitiques tertiaires donnent 12 rétentions, soit 87 o/o.

Nous arrivons donc à cette constatation que si les rétentions biliaires post-arsenicales sont très fréquentes à toutes les périodes de la syphilis, *elles sont pour ainsi dire constantes à la phase éruptive*

1. Soc. méd. hôp., 17 nov. 1916.

de la période secondaire et à la période tertiaire, c'est-à-dire comme nous l'avons montré dans le chapitre précédent, *aux stades d'hyperfonctionnement et de déficit hépatiques*.

Une autre constatation s'impose : il y a en général un rapport étroit entre l'intensité de la rétention et l'intensité de la réaction générale causée par l'injection.

Enfin l'intensité de la rétention est également fonction de la dose injectée ; mais ici il importe de faire une distinction : de fortes rétentions sont souvent observées au début du traitement ; puis l'intensité de celles-ci diminue avec les doses moyennes et peut rester telle jusqu'à la fin du traitement. Mais il n'est pas rare qu'avec les doses élevées de novar (0 gr. 90 ; 0 gr. 75 et même 0 gr. 60) il se produise une nouvelle poussée d'éléments biliaires ; et alors tantôt il s'agit d'une urobilinurie dissociée, tantôt l'urobilinurie est forte et la cholalurie est faible ; beaucoup plus rarement c'est l'inverse qui se produit.

Ainsi en est-il du malade de l'observation XVII. Ce malade, âgé de 18 ans, entre salle Bichat couvert de syphilides papuleuses et papulo-croûteuses. Il est mis d'emblée au novar et à l'occasion des deux premières injections faites à la dose de 0 gr. 30 se montrent deux réactions de Herxheimer des plus typiques : les éléments deviennent plus saillants, prennent une teinte vineuse et l'on assiste de plus à l'apparition d'éléments maculeux, reviviscence d'une

roséole en voie d'effacement ; on croirait que la médication reste sans effet et que l'infection progresse rapidement. Chaque injection est suivie d'une poussée fébrile marquée. Le lendemain et le surlendemain de chacune de ces deux injections les urines sont riches en urobiline et en sels biliaires. Les injections suivantes aux doses de 0 gr. 30 et 0 gr. 45 sont bien supportées ; l'éruption pâlit et s'affaisse lentement ; les rétentions sont manifestement marquées. Après une nouvelle injection de 0 gr. 60, d'ailleurs bien supportée et sans aucune réactivation de l'éruption, la rétention reparait vive et porte de préférence sur l'urobiline.

Il est hors de doute que les rétentions marquées qui suivirent les deux réactions de Herxheimer sont elles-mêmes l'expression d'une réaction de cette nature. M. Milian a en effet montré que la réaction de Herxheimer s'observe de préférence dans les cas rebelles et récidivant à brève échéance, et que d'autre part elle peut apparaître au niveau de la glande hépatique comme de tous les tissus hébergeant des tréponèmes. Or nous avons déjà vu précédemment que l'hépatite diffuse latente du premier stade de la syphilis est récidivante et cache sous son apparente bénignité une gravité réelle puisqu'elle aboutit presque fatalement à la cirrhose plus ou moins accusée. Le foie présente donc au plus haut degré les caractères requis pour être le foyer de réactions de Herxheimer. C'est d'ailleurs ce qui découle de l'examen de nos observations. Dans certains cas ces réactions

sont à la fois cutanées et viscérales et leur diagnostic s'impose. Ici c'est l'induration d'un chancre qui gagne en étendue après la première injection de novar (obs. XI) ; ailleurs c'est une roséole qui apparaît après la première ou la deuxième injection chez un porteur de chancre (obs. X et II) , ce sont des syphilides qui deviennent plussaillantes (obs. XVII) ; c'est un ictère secondaire qui se fonce momentanément (obs. XII) ; c'est une céphaléesyphilitique qu'une première injection exacerbe (obs. II) ; c'est enfin une réaction de Wassermann qui jusque là négative devient très fortement positive après la première injection (obs. IV ; Dans d'autres cas les manifestations cliniques, cutanées ou viscérales, sont fugaces ou font défaut, et le diagnostic de cette réaction ne peut se faire qu'en se basant sur ses principes généraux. C'est ainsi que nous avons considéré comme l'expression de réaction de Herxheimer hépatiques les rétentions biliaires apparaissant à l'occasion d'injections de doses subthérapeutiques et s'accompagnant de poussées thermiques lesquelles diminuent puis disparaissent par la répétition des injections à la même dose ; de telles réactions ont été constatées au début du traitement arsenical chez les malades des observations III, IV, V, VI, VII, XVIII, XX, XXI. Ces réactions hépatiques se montrent donc surtout à la période secondaire ; elles semblent rares à la période tertiaire.

Ainsi la rétention biliaire observée dans ces cas n'est pas du tout le témoin d'une atteinte toxique du foie ; elle ne se produit au contraire que parce

qu'il existe déjà une hépatite syphilitique latente et prend alors la valeur d'un véritable « révélateur » de cette atteinte du foie.

Cette rétention ne dure le plus souvent qu'un jour. Parfois cependant elle se prolonge ; nous l'avons vue persister quatre jours à l'occasion d'une seconde injection de 0 gr.30 chez un malade entaché, il est vrai, d'alcoolisme et ayant séjourné au Maroc (obs. IV). On comprend aisément qu'il doit exister toutes les formes de passage entre cette rétention latente et l'ictère précoce avec lequel elle offre une parenté étroite ; à cette identité de nature répond donc une identité de processus causal.

Quant aux rétentions biliaires très discrètes qui suivent l'injection de doses moyennes de novar, elles demandent à être interprétées. Faut-il vraiment voir là une preuve de l'hépatotoxicité des arsenicaux ? Cela serait excessif. Il ne faut pas oublier que même chez un individu bien portant un simple excès alimentaire ou l'ingestion d'un peu d'alcool ou encore de 150 grammes de glucose peut faire apparaître de l'urobilinurié sans que l'on soit en droit de conclure à une insuffisance hépatique. P. Carrié a insisté là-dessus dans sa thèse. Ces rétentions post-arsenicales sont donc *fatales* et impliquent tout au plus l'idée d'une légère perturbation hépatique, analogue à celle qui succède à une injection mercurielle par exemple dont personne ne songe à incriminer l'hépatotoxicité.

Il y a plus, il est vrai. La rétention jusque-là discrète peut rester telle jusqu'à la fin du traitement ; parfois cependant elle s'accroît avec l'augmentation des doses. Ce qui frappe alors dans ces cas c'est : ou bien l'existence d'une urobilinurie dissociée (obs. V, IX, X, XVI, XXXIX) ; — ou bien l'inégalité de la rétention portant surtout sur l'urobiline (obs. X, XVII, XXIII) ; — beaucoup plus rarement l'inverse se produit (obs. VII). Cet excès de l'urobiline à ces doses fait penser immédiatement à la possibilité d'une hémolyse arsenicale. Déjà Syllaba (1) avait constaté l'action hémolysante de l'arsenic et il attribuait l'heureux effet de ce remède dans l'anémie à l'excitation qui résultait pour les organes hémopoïétiques de cette destruction de globules rouges. Plus récemment MM. Langevin, Brulé et A. P. Marie (2) ont remarqué après les injections de néo-salvarsan et de novarsénobenzol des anémies transitoires qu'ils attribuent à l'action hémotoxique de ces substances. M. Cavina (de Bologne) (3) constate après les injections de salvarsan la présence dans les urines d'urobiline associée ou non à de l'hématoporphyrine ; celles-ci seraient pour cet auteur la preuve d'une destruction anormale de l'hémoglobine par le salvarsan. Dalimier, cité par Nicaud (4), aurait également constaté le rôle hémoly-

1. Cité par Samberger, *loco citato*.

2. Soc. méd. Hôp., 22 déc. 1916.

3. *Gior. ital. mal. vén.*, 1917 ; *Analysé Presse méd.*, 24 juin 1918.

4. *Presse méd.*, 22 mai 1920.

tique *in vivo* du néosalvarsan. Enfin H. Gorke a observé 3 cas d'anémie aplastique consécutive à de fortes doses d'arsénos, doses qui, pour cet auteur, aurait une action nocive sur les éléments de la moelle osseuse (1).

Pour notre part nous avons constaté les faits suivants :

In vitro les hématies déplasmatisées ne sont hémolysées avec les solutions de novar ni au taux 10/0, ni à 1/50, ni même à 1/10.

In vivo la recherche de la résistance globulaire et des hémolysines a été faite cinq fois après des injections de 0 gr. 30 et 0, 45 de novar (obs. X, XI, XVII). Elle n'est positive qu'une seule fois : il s'agit du malade de l'observation X qui le lendemain d'une première injection à 0 gr. 30 présente une réaction de Herxheimer hépatique (Hay ? et urobiline +) en même temps qu'une diminution de la résistance globulaire par rapport à celle de la veille. Résultat au premier abord contradictoire puisque, étant donnée la réaction hépatique, on devait s'attendre au contraire à une augmentation de la R. G. Doit-on admettre ici, en plus de cet élément hépatique, une action hémotoxique du novar à cette faible dose ? Cela est peu probable puisque les doses suivantes à 0 gr. 45 ne produisent aucune altération sanguine. Il est plutôt à penser qu'à la réaction hépatique s'est surajoutée une *réaction de Herxheimer splénique*,

1. *Münch. Médiz. Wochens.*, 22 oct. 1920. Analysé in *Presse méd.*, 27 nov. 1920.

comme M. Chauffard en admet l'existence dans l'ictère hémolytique congénital.

La recherche de la diminution de la R. G. et des hémolysines après les injections aux doses élevées de 0 gr. 75 et de 0 gr. 90 de novar est positive sept fois sur neuf. Dans un cas (obs. IX), le lendemain d'une injection à 0 gr. 90 il existe une *isolorsine* nette et franche accompagnée d'une urobilinurie dissociée marquée. Dans les 6 autres cas (obs. XVI, XXIII, XXXIX) il s'agit d'une diminution de la R. G., souvent faible, parfois marquée, soit que la diminution porte sur l'hémolyse initiale et l'hémolyse totale, soit sur l'hémolyse initiale seulement. Ainsi chez le malade de l'observation XXXIX la R. G. prise avant l'injection de 0 gr. 90 est : $H_I = 4$ et $H_T = 3$; le lendemain de l'injection $H_I = 5,5$ et $H_T = 3,5$.

Ainsi donc il est incontestable que le novar, particulièrement aux doses élevées, est doué d'un pouvoir hémolytique. Que l'hémoglobine mise ainsi en liberté se transforme en pigments biliaires soit localement c'est-à-dire dans le sang, soit au niveau du foie, ceci importe peu dans la question qui nous préoccupe. L'essentiel est de savoir par quel mécanisme la toxicité du novar a déclenché cette hémolyse. Il ne faudrait pas croire en effet que celle-ci est une explication dernière.

Pour certains auteurs l'hémolyse résulte d'une atteinte du foie, l'intoxication faisant apparaître dans cette glande des acides gras, produits éminemment

hémolysants. C'est là l'explication que Joannovicz et Pick ont donné de l'ictère diaminique.

Pour M. Gilbert l'hémolyse est due à une *spléno-hémolysine* et elle s'amende après extirpation de la rate (Austin et Pepper). Peut-être trouverait-on dans cette théorie l'explication de ces cas de splénomégalias post-arsénobenzoliques que M. Lévy-Franckel (1) a signalés chez deux malades syphilitiques. En réalité il semble, avec cet auteur, que le phénomène initial soit ici la destruction des hématies ; la rate, recueillant alors les déchets globulaires dont elle débarrasse l'économie, forme cette « tumeur spodogène » dont la splénomégalie est l'expression clinique.

C'est en effet cette *atteinte directe du globule rouge* qui paraît également devoir être mise en cause dans les expériences de Minkowski et Naunyn où l'inhalation d'hydrogène arsénié engendre de l'hémolyse chez l'oie même après extirpation du foie. C'est encore ce même mécanisme qui intervient dans les expériences de MM. Lesné et Ravaut (2) où l'hémolyse est consécutive à l'injection intraveineuse d'eau distillée, substance hémolysante même *in vitro*.

Il est donc à penser que les arsenicaux attaquent *directement* le globule rouge. Ils sont, il est vrai, inactifs à ce point de vue *in vitro*. Mais nous savons qu'ils subissent *in vivo* de profondes modifications chimiques qui lui donnent entre autres ses vertus

1. Bull. Soc. de Thérap., 10 nov. 1920.

2. Soc. de Biol., 14 déc. 1901.

spiricillicides et sans doute aussi ses propriétés hémolysantes. Point n'est besoin surtout pour comprendre cette hémolyse de faire intervenir l'hépatotoxicité des arsénos. Nous n'apportons il est vrai aucune certitude à ce sujet puisque le mécanisme même de l'hémolyse reste incertain. Il est cependant infiniment probable que les arsénos injectés par la voie veineuse épuisent leur toxicité sur les différents tissus dans l'ordre où ils les rencontrent : le sang sera donc le premier atteint ; c'est d'ailleurs dans ce milieu, comme l'a montré M. Pomaret (1) que les arsénos, de par leur phénolicité, colloïdalisent sous la forme d'un complexe protéinique toxique ; — puis ils atteindront le poumon dont M. le professeur Roger (2) a montré le rôle éliminateur prépondérant pour les toxiques injectés par voie veineuse ; — enfin seulement ils parviendront aux grands parenchymes et à la peau qu'ils lèseront indifféremment. Aussi M. Milian a-t-il pu soutenir que lorsque l'ictère toxique arsenical se produit, il s'accompagne d'autres signes d'intoxication : cutanés, rénaux, ou autres. La solidarité entre tous les tissus de l'organisme est telle que l'esprit se refuse à comprendre une action toxique se portant uniquement sur une glande.

Dans quelques cas cependant l'action hémotoxique du novar semble faire défaut. La recrudescence de la rétention biliaire vers la fin du traitement paraît

1. Thèse, Paris, 1920.

2. *Les maladies infectieuses.*

alors uniquement imputable à une action toxique sur le foie. Nous pensons en avoir vu un cas (obs. VII); encore s'agissait-il d'un malade présentant des antécédents de paludisme. Cette atteinte préalable du foie par une affection antérieure est la cause, à notre avis, de cette rétention biliaire toxique.

Celle-ci-pourra encore se développer à la faveur d'une infection intercurrente, les arsénicaux étant doués de ce que M. Milian appelle un biotropisme microbien, c'est-à-dire qu'ils peuvent stimuler la reviviscence d'un microorganisme latent.

Enfin cette rétention toxique sera d'autant plus marquée qu'il s'agira d'un malade plus âgé et d'une syphilis arrivée au stade de cirrhose hépatique avec insuffisance.

De toutes façons elle reste faible, insignifiante, de courte durée et ne serait à redouter que dans le cas d'injections trop rapprochées ne laissant pas au foie le temps de rétablir son équilibre.

Cette *rétention biliaire toxique précoce* peut-elle aboutir à l'ictère toxique ? Cela est possible, mais paraît d'une extrême rareté ; encore faut-il supposer tout l'ensemble de circonstances favorisantes que nous avons citées précédemment et qui en faciliteront le diagnostic. D'autre part les signes cliniques de cet ictère pourront permettre dans une certaine mesure sa différenciation de l'ictère syphilitique post-arsenical. Enfin des recherches que nous poursuivons nous font espérer qu'il y a dans la *leucopénie* un précieux élément de diagnostic. Nous avons

retrouvé cette leucopénie dans un cas d'ictère grave précédé d'érythème arsenical chez une syphilitique tertiaire (obs. XL) ; au cours de celui-ci le nombre des globules blancs, d'abord normal, est tombé à 1.800 puis est remonté la veille de la mort à 2.800. Dans un autre cas d'intoxication arsenicale la leucopénie est tombée à 800 avec équilibre leucocytaire normal puis est remontée quelques jours avant la mort à 2.100.

Ces cas sont à rapprocher de ces leucopénies signalées au cours de l'intoxication phosphorée et surtout de l'intoxication par le trinitrotoluène : dans les ictères causés par cette dernière substance, Stewart, cité par Mlle Romme (1) trouve une leucopénie neutrophile intense.

Il nous faut maintenant considérer les 3 cas où les rétentions biliaires post-arsenicales firent défaut d'une façon systématique.

Dans l'un il s'agit d'un syphilitique primaire (obs. VIII), âgé de 58 ans, et présentant un passé de

1. L'ictère toxique des ouvriers des usines de guerre. *Presse méd.*, 1917.

Nota. — Au moment de mettre sous presse nous trouvons un article qui corrobore notre opinion sur la valeur de la leucopénie comme signe de l'intoxication arsenicale MM. H. Moore et Foley (de Baltimore) signalent d'importantes modifications sanguines dans les réactions graves après arsénobenzol. Les caractéristiques de cette formule sanguine sont une leucopénie, une diminution des neutrophiles polynucléaires ; en somme altération des cellules qui ont leur origine dans la moelle osseuse (*Arch. of derm. and syph.* ; janv. 1920 ; analysé in *Presse méd.*, 19 juin 1920).

bronchites chroniques. Sur 13 injections de novar ne dépassant pas, il est vrai, la dose de 0 gr. 30, 5 seulement sont suivies de rétention extrêmement discrète qui consistent pour la plupart en traces de sels biliaires seulement ; les 7 autres restent sans aucun effet à ce sujet. Aussitôt après les injections apparaissent de la rougeur de la face et de la dyspnée, souvent impressionnante ; le lendemain de l'injection la dyspnée est toujours marquée, il existe de plus une expectoration abondante et mousseuse, des râles ronflants et sibilants disséminés aux deux poumons. Cette « dyspnée asthmatiforme » coïncide souvent avec l'apparition d'une éruption urticarienne. Il n'existe pas d'albumine dans les urines ; la tension artérielle reste sensiblement normale.

Le second cas est celui d'un syphilitique tertiaire âgé de 53 ans (obs. XXXIV) ; pas d'albumine dans les urines. A part les deux premières injections, les suivantes ne déterminent pas de rétention biliaire. A la suite de la quatrième injection se montre une dyspnée marquée, suivie de congestion des deux bases. Au cours de cette poussée congestive l'urée sanguine reste faible (0 gr. 10). Sept jours après le début de ces accidents qui ont nécessité la saignée à deux reprises il apparaît un hydrothorax gauche.

Les manifestations présentées par ces deux malades rentrent nettement dans le cadre des « dyspnées des cardio-rénaux » sur lesquelles M. Bezançon vient à nouveau d'attirer l'attention, et dont le principal

facteur serait, pour cet auteur, la chlorurémie (1).

Enfin, nous avons gardé le souvenir très net d'un troisième malade, syphilitique depuis quinze ans, réformé deux à trois ans après le début de sa syphilis pour une lésion cardiaque. A son entrée à l'hôpital, il présente outre des lésions scléro-gommeuses multiples, de l'asystolie marquée avec gros œdème, foie volumineux et douloureux, subictère des conjonctives et oligurie. Contrairement à notre attente ce malade qui présentait de la rétention biliaire avant traitement n'en fit plus dès qu'il fut mis au novar, très prudemment administré, cependant que l'oligurie s'accroissait et que le teint se fonçait.

Dans aucun de ces trois cas l'exploration fonctionnelle du rein ne fut pratiquée. Leur rapprochement rétrospectif nous permet cependant de penser que leur caractère commun résidait dans une insuffisance rénale. M. Gilbert a montré que lorsque le rein est fermé l'urobiline n'est plus éliminée; il en est sans doute de même des sels biliaires. Ainsi la rétention biliaire légère post-arsenicale est non-seulement fatale; elle est également *nécessaire*. Son absence répétée devient un signe pronostique de première importance, car il laisse présager une atteinte rénale et contre-indique le traitement arsenical.

En résumé les injections de novarsénobenzol produisent presque à coup sûr une rétention biliaire

1. Bezançon, I. de Jong et Jacquelin: *De la dyspnée des cardio-rénaux* (*Presse méd.*, 11 mai 1921).

légère par perturbation hépatique insignifiante. Sur cette perturbation viennent se greffer deux phénomènes qui amplifient cette rétention :

1° Au début de la série arsenicale, particulièrement au stade d'hyperhépatie, c'est la réaction de Herxheimer ;

2° A la fin de la série c'est un phénomène toxique *léger*, complexe, où la participation sanguine l'emporte sur la participation hépatique.

L'absence systématique de la rétention post-arsenicale doit faire craindre une insuffisance rénale.

VALEUR COMPARÉE
DES RÉTENTIONS BILIAIRES LATENTES
ET DE L'ÉPREUVE
DE L'HÉMOCLASIE DIGESTIVE AU COURS
DE LA SYPHILIS

Depuis plusieurs années M. le professeur Widal et ses élèves se sont attachés à l'étude de la réaction dite des peptones. Cette réaction consécutive à l'envahissement brutal du milieu sanguin par des substances protéïques, se traduit essentiellement par de l'hypotension artérielle, de la leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, de la diminution de l'indice réfractométrique du sérum et de l'augmentation de la coagulabilité sanguine. C'est cette crise vasculo-sanguine à laquelle M. Widal a donné le nom de *choc hémoclasique*.

En s'appuyant sur ces données MM. Widal, Abrami et Iancovesco (1) ont établi un nouveau procédé d'exploration fonctionnelle du foie. Au début de la digestion, albumoses et peptones, provenant de la désintégration incomplète des albumines, traverseraient la muqueuse intestinale et par l'intermédiaire de la

veine porte parviendraient au foie qui normalement les fixerait et les transformerait. Cette *fonction protéopexique* de la cellule hépatique ferait défaut lorsque celle-ci deviendrait déficiente, et au moment de la digestion d'un repas d'épreuve à base d'albumine (200 grammes de lait par exemple) on assisterait à une crise hémoclasique. Telle est *l'épreuve de l'hémoclasie digestive*, « d'une extrême sensibilité » et bien supérieure selon ses auteurs pour dépister les tares hépatiques latentes à tous les autres procédés d'exploration du foie.

C'est en se basant sur cette épreuve que MM. Vidal, Abrami, et Iancovesco ont pensé pouvoir affirmer la constance et la précocité des altérations hépatiques au cours du traitement par le novarsénobenzol. C'est là une condamnation grave, si grosse en conséquence, qu'il y a lieu peut-être d'y réfléchir avant de l'adopter sans réserves, malgré toute l'autorité qui s'attache aux travaux de ces auteurs. L'expérience montre d'ailleurs qu'il est prudent de garder quelque circonspection envers tous les nouveaux procédés d'exploration du foie dont la plupart, après des débuts bruyants, passent vite de mode.

Tout d'abord la *leucopénie* qui est « l'élément le plus net et le plus facile à rechercher de tous ceux qui caractérisent la crise d'hémoclasie digestive » et suffit à elle seule à la caractériser, cette leucopénie digestive est-elle un phénomène pathologique ? Si pour la plupart des auteurs la digestion s'accompagne d'une leucocytose, pour Brodin et Saint

Girons, cités par Agasse-Lafont (1) la leucocytose digestive chez l'adulte est toujours précédée d'une leucopénie. Mieux encore, d'après E. Moro, Dorlen-court et Banu (2), et Caronia et Auricchio (3), c'est également par de la leucopénie que débudent les modifications leucocytaires de la période digestive *chez le nourrisson normal* ; phénomène d'autant plus important que le foie du nourrisson normal peut être considéré comme parfait puisque chez lui le coefficient d'oxydation des albumines est très voisin de l'unité.

D'autre part M. Widal et ses élèves trouvent que l'épreuve de l'hémoclasie digestive est négative « dans les états pathologiques où le foie est intact », au nombre desquels nous relevons des cas de dyspepsie, d'entéro-côlite chronique et d'entérite tuberculeuse ; on est étonné que le foie reste indemne dans ces affections. L'épreuve est encore négative dans des cas de dysenterie amibienne et de cirrhose biveineuse ; l'altération hépatique ne serait ici que parcellaire et n'entraverait pas le fonctionnement général de la glande !

Enfin cette épreuve a le grave inconvénient de reposer sur une double hypothèse. Les albumoses et les peptones sont censées pouvoir traverser la muqueuse intestinale, alors que pour les classiques cette traversée n'est possible que pour les corps

1. *Les Applic. du lab. à la clinique*, 1920, p. 294.

2. *Soc. de Péd.*, 20 juillet 1920.

3. *Résumé in Presse méd.*, 2 mars 1921.

abiurétiques : après un repas riche en albuminoïde, H. Delaunay (1) ne retrouve dans le sang portal par l'analyse chimique que de l'azote aminé. Les réactions chimiques sont, il est vrai, délicates et sujettes à caution. Aussi M. Widal leur préfère-t-il, pour mettre en évidence l'existence de peptones dans ce sang portal, la réaction biologique dite « des peptones ». N'y a-t-il point là pétition de principe ? MM. Widal, Abrami et Brissaud (2) nous ont appris eux-mêmes que « les substances protéiques ne sont pas les seules qui soient capables de produire le choc... Certaines substances cristalloïdes, introduites dans les veines, comme l'arsénobenzol, le chlorure de sodium... peuvent produire des chocs identiques aux chocs protéiques s'accompagnant d'une crise hémoclasique des plus typhiques ». D'autre part la simple ingestion de sucre déterminerait également ce choc chez les diabétiques (3). Voilà qui retire aux chocs dits peptoniques leur caractère de spécificité.

En résumé la leucopénie digestive paraît être un phénomène accompagnant les actes physiologiques normaux de l'organisme. Tout au plus est-elle exagérée dans certaines conditions, l'introduction de peptones dans la circulation par exemple : l'épreuve de l'hémoclasie digestive garde donc une valeur relative pour juger de l'état du foie, et en ce qui nous

1. Cité in Gley, *Physiologie*, 1920.

2. *Presse méd.*, 3 avril 1920.

3. *Presse méd.*, 12 février 1921.

concerne, elle ne permet pas de conclure à l'atteinte hépatique toxique post-arsenicale.

Il semble au contraire que dans ce cas particulier le choc hémoclasique représente un phénomène d'un ordre tout différent : *l'hydrémie*. C'est ce phénomène de dilution sanguine qui paraît expliquer en particulier la diminution de l'albumine du sérum laquelle donne lieu à l'abaissement de l'indice réfractométrique. C'est ce même phénomène qui explique mieux encore la leucopénie. Qu'il existe de l'hydrémie post-arsenicale, c'est fort probable ; car au degré supérieur, lorsqu'il y a intoxication arsenicale, cette hydrémie s'accuse au point qu'il se forme de l'exosérose avec érythème spongoïde, œdèmes, et augmentation considérable du poids de l'individu qui peut atteindre un kilogramme par jour. L'anémie transitoire sans aucune modification globulaire que MM. Langevin, Brulé et A. P. Marie (1) ont signalée après les injections d'arsénobenzènes, est peut-être rattachable, en partie tout au moins, à cette dilution sanguine.

De plus il est curieux de noter que la leucopénie post-arsenicale se rencontre à deux moments : MM. Leredde et Drouet (2) la rencontrent aussitôt après l'injection d'arsénobenzol, au cours de la crise nitritoïde ; MM. Widal, Abrami et Iancovesco la signalent trois jours après l'injection, c'est-à-dire à l'époque où peuvent se montrer les accidents d'apo-

1. Soc. Méd. Hôp., 22 déc. 1916.

2. *Gaz. des Hôp.*, 6 déc. 1920.

plexie séreuse qui est, comme M. Milian (1) l'a prouvé une crise nitritoïde du cerveau. Dans le premier cas il est vrai elle est spontanée ; dans le second elle survient au moment de la digestion où elle indique tout au plus, à notre avis, l'exagération d'un phénomène normal. Le rapprochement de ces deux dates d'apparition porte à croire que la leucopénie peut être liée également à un phénomène de *vaso-dilatation périphérique*. Il est facile de le prouver expérimentalement : il suffit de faire inhaler du nitrite d'amyle qui donne une vaso-dilatation particulièrement marquée à la face. Nous avons été ainsi amené à faire la numération leucocytaire du sang provenant du lobule de l'oreille et avons trouvé les résultats suivants

Une première expérience donne :

Nombre de globules blancs avant inhalation :

5.700.

Nombre de globules blancs après inhalation de

V gouttes de nitrite d'amyle : 4.500.

Une deuxième expérience sur un sujet à jeun donne :

Globules blancs avant inhalation : 5.400. Tension

Mx : 20. Mn : 8.

Globules blancs après inhalation de V gouttes de nitrite d'amyle : 3.900. Tension Mx : 19. Mn : 8.

L'explication de ce phénomène réside dans la raison suivante : Le nitrite d'amyle, comme les arsénos, fait baisser la tension artérielle ; il en résulte dans

les artères une diminution du débit sanguin qui a pour effet de reporter l'excédent de sang dans les capillaires : d'où la vaso-dilatation de ceux-ci ; d'où augmentation de vitesse et par conséquent centrifugation du courant sanguin dans ces capillaires dilatés. Or cette centrifugation dirige les leucocytes vers les parois des capillaires et favorise leur margination ; dès lors le sang se trouve appauvri en globules blancs.

On comprend donc que cette leucopénie, liée à une vaso-dilatation périphérique, peut se produire au cours d'une digestion normale : elle sera certes plus marquée pendant une crise nitritoïde ; il n'y a également rien d'impossible à ce que la leucopénie digestive se trouve accentuée vers le troisième jour après l'injection de 914, époque favorable aux apoplexies séreuses.

Pour notre part nous avons recherché parallèlement les rétentions biliaires et l'hémoclasie digestive après injections de novar chez trois malades différents.

Chez l'un (obs. VIII) il s'agit de ce syphilitique primaire, âgé de 58 ans, et dont nous avons parlé précédemment. Après la plupart des injections, dont aucune ne dépasse la dose de 0 gr. 30, le malade est pris de dyspnée, parfois précédée de congestion de la face ; le lendemain de l'injection il apparaît tantôt de l'érythème urticarien plus ou moins étendu, tantôt de la bronchite généralisée avec emphysème, le plus souvent ces deux phénomènes concomitants.

La plupart des injections ne sont pas suivies de rétention biliaire latente à l'inverse de ce qui existe généralement ; nous avons indiqué précédemment les raisons qui nous laissent supposer que cette absence de rétention est liée à une insuffisance de l'élimination rénale.

Quoiqu'il en soit, il semblait que ce cas dut être particulièrement favorable à l'étude du choc hémoclasique puisqu'il présente un état « intriqué » d'urticaire et d'asthme à forme catarrhale, affections toutes deux considérées comme des réactions d'ordre hémoclasique. De fait l'injection de 0 gr. 30 de novar du 17 janvier est immédiatement suivie de congestion de la face puis de suffocation ; vingt minutes après l'injection se montre une leucopénie marquée (leucocytose initiale : 4.500 ; leucocytose vingt minutes après l'injection : 2.000) ; puis le nombre des leucocytes remonte graduellement et finit par dépasser le nombre initial.

Quant à la leucopénie digestive, elle est étudiée durant les trois jours qui suivent les injections du 10 et du 17 janvier, périodes pendant lesquelles les rétentions biliaires sont absentes : après le repas d'épreuve on trouve parfois de l'hyperleucocytose, plus souvent il est vrai de la leucopénie, minime cependant, et bientôt suivie d'une hyperleucocytose en général plus accusée en valeur absolue que la leucopénie. Il ne se dégage en somme rien de net de ces examens.

Ajoutons enfin qu'un essai de désensibilisation par

injection préalable de 0 gr. 02 de novar une demi-heure avant une injection à dose thérapeutique n'a nullement empêché l'apparition de la dyspnée.

En résumé les accidents présentés par ce malade ne paraissent pas dus à des chocs « antigéniques » et ne permettent en rien d'incriminer l'hépatotoxicité arsenicale dans leur pathogénie. L'hémoclasie n'a été nette chez lui qu'au moment d'une crise nitritôide, c'est-à-dire d'une vaso-dilatation périphérique.

Le second cas que nous avons étudié est celui, déjà rapporté, de cette syphilitique tertiaire (obs. XL) qui fit un érythème spongoïde arsenical suivi d'ictère toxique du type cholurique. L'hémoclasie digestive est recherchée trois semaines après le début de cet ictère. Avant le repas d'épreuve la leucocytose est de 2.000 (ce faible nombre est dû, comme nous l'avons supposé précédemment, à l'intoxication arsenicale elle-même); vingt minutes après l'ingestion de 200 grammes de lait, elle est de 1.600; vingt minutes plus tard elle remonte à 2.500, puis revient progressivement à la normale après une nouvelle fluctuation. Ces oscillations sont ici exactement superposables à celles que MM. Dorlencourt et Banu ont signalées au cours de la digestion chez le nourrisson normal.

Enfin nous avons encore recherché l'hémoclasie digestive dans un cas d'ictère syphilitique secondaire du type cholurique, ictère survenu avant tout traitement (obs. XII). La leucopénie a été nette mais toujours suivie d'une hyperleucocytose.

L'examen de ces deux derniers cas porterait à croire que l'hémoclasie digestive a bien ici la signification d'une insuffisance hépatique. Peut-être celle-ci intervient-elle ; ce ne pourrait être en tous cas que comme l'exagération d'un phénomène normal. Il est d'ailleurs intéressant de noter que l'hémoclasie digestive recherchée, non par les variations de la leucocytose, mais par celles de l'équilibre leucocytaire données également comme un signe important de ce choc, devient infiniment plus rare. MM. Galliot et Gerbay (1) ont étudié par ce procédé 24 syphilitiques primaires et secondaires avant et après traitement arsenical ; 5 cas seulement furent positifs ; l'un d'eux positif avant traitement devint négatif après. De leur patiente statistique on ne peut vraiment tirer aucune déduction concernant l'état hépatique des malades suivis, ni surtout l'hépatotoxicité des arsenos.

Revenons à l'hémoclasie immédiatement consécutive à l'injection de 914. Nous avons dit au début de ce chapitre que si l'hémoclasie est peut-être réalisée par l'insuffisance hépatique, elle l'est certainement par d'autres causes où le foie n'a rien à voir. MM. Leredde et Drouet (2) ont cependant cru pouvoir affirmer que « les crises hémoclasiques (nitritoides) de l'arsénobenzol sont certainement en rapport avec des troubles hépatiques ». On est étonné d'une pareille certitude (il est vrai que ces auteurs

1. *Paris méd.*, 5 mars 1921.

2. *Gaz. des Hôp.*, 6 déc. 1920.

nous avertissent qu'en fait d'hypothèse, l'esprit médical a « horreur du vide »). Impossible pour notre part de souscrire à pareille opinion. Peut-être à la rigueur s'agit-il d'un choc protéique direct ; M. Pomaret (1) n'a-t-il pas montré que les arsénos colloïdalisent dans le sang sous la forme d'un complexe protéinique. Nous pensons plutôt que la leucopénie concomitante de la crise nitritoïde est le fait de l'hyperémie post-arsenicale et surtout de la vaso-dilatation périphérique ; les expériences que nous avons faites à l'aide du nitrite d'amyle par inhalation nous paraissent ici péremptoires.

Depuis une dizaine d'années M. Milian (2) a montré que la crise nitritoïde a précisément pour symptôme principal la vaso-dilatation de la face, et qu'elle est en rapport avec le degré d'acidité de produit injecté, avec le degré d'acidité sanguine du malade — *acidité qui augmente dans la période digestive* — enfin avec « la constitution ectasophile » du sujet (par troubles soit de la fonction surrénale, soit du sympathique). On peut donc conclure que toutes les causes favorisant la crise nitritoïde immédiate, ou retardée (c'est alors l'apoplexie séreuse) feront apparaître de la leucopénie sans qu'il soit permis d'invoquer une défaillance hépatique quelconque.

1. Thèse. Paris, 1920.

2. *Annales mal.vén.*, janvier 1921.

OBSERVATIONS (1)

OBS. I. — J... Antoinette, 27 ans.; *chancre syphilitique* de la petite lèvre gauche ayant débuté le 17 novembre 1920 par un léger prurit qui en a révélé l'existence.

Entre salle Bielt le 24 novembre, l'examen de sérosité s'écoulant du chancre révèle à l'ultra l'existence du tréponème. La réaction de Wassermann faite à cette date et à trois autres reprises avant traitement reste négative. A partir du 25 novembre, céphalée frontale intense et nocturne avec état subfébrile.

28 novembre. — S. : 0 ; U. : 0 ; C. ? ; Température vespérale 37°7.

29 novembre. — Ponction lombaire : liquide clair ; albumine : 0 gr. 10 ; lympho : 13 ; L. W. : 0.

Urines normales. Température 38°1.

30 novembre. — Urines : S. : 0 ; P. : 0 ; U. : ? ; C. : ? Température 37°6.

1^{er} décembre. — Urines : S. ? ; P. : 0 ; U. : 0 ; C. : ? Température 38 degrés.

2 et 3 décembre. — Urines : S. ? ; P. : 0 ; U. ? ; C. : ? Température 38 degrés.

4 décembre. — Urines : S. ? ; P. : 0 ; U. + ; C. : ? Température 37°8.

1. Dans nos observations les abréviations suivantes ont été adoptées : S. (sels biliaires) ; P. (pigments biliaires) ; U. (urobilin) ; C. (urobilinogène) ; le mode d'appréciation de ces divers éléments et la valeur des signes + +, +, ?, 0, ont été indiqués au chapitre des techniques employées. D'autre part la réaction de Wassermann, soit dans le sang (S. W.) soit dans le liquide céphalo-rachidien (L. W.) est évaluée selon les 3 degrés : + + +, + +, +.

5 décembre — Urines : idem ; Température 38°1.

6 décembre. — Urines : idem ; Température 38°2.

7 décembre. — Urines : idem ; Température 38°1.

8 décembre. — Urines : S. : 0 ; P. : 0 ; U. ? ; C. : 0 ;
Température 37°8.

9 et 10 décembre. — Urines : S. : 0 ; P. : 0 ; U. : 0 ;
C. : ? ; Températures normales.

A partir de cette date la recherche de rétentions biliaires est restée négative. Le traitement antisypilitique n'a commencé que le 15 décembre

OBS. II. — C... Charlotte, 20 ans ; *chancre syphilitique* de la caroncule myrtiliforme droite constaté pour la première fois vers le 15 octobre à l'occasion d'une visite médicale. **Aucun antécédent de maladie.**

Entrée salle Biott le 8 novembre 1920 ; S. W. + + +.

12 novembre. — Urines : S. ? ; P. : 0 ; U. + ; C. +.

13 novembre. — Urines : S. ? ; P. : 0 ; U. : 0 ; C. ?

14 novembre. — Urines : S. ? P. : 0 ; U. + ; C. ?

La malade se plaint depuis trois jours de céphalée fronto-pariétale nocturne ; ponction lombaire : albumine 0 gr. 10 ; lympho : 2 ; L. W. : 0.

15 et 16 novembre. — Urines S. ? ; P. : 0 ; U. : 0 ; C. ?

Céphalée très atténuée ; n'a pas troublé le sommeil.

17 novembre. — Urines : S. : 0 ; P. : 0 ; U. ? ; C. ?.

Première injection de 0 gr. 20 de novar ; réaction subfébrile à 37°5.

18 novembre. — Urines : S. ? P. : 0 ; U. + ; C. +.

La malade souffre de nouveau de la tête depuis la veille au soir.

19 et 20 novembre. — Urines : S. : 0 ; P. : 0 ; U. ? ; C. ?

La céphalée a disparu.

22 novembre. — Urines : S. ? ; P. : 0 ; U. ? ; C. ?.

Injection de 0 gr. 20 de novo ; réaction à 37°7.

23 et 24 novembre. — Urines : S. + ; P. : 0 ; U. + ; C. ?

25 novembre. — Urines : S. : 0 ; P. : 0 ; U. ? ; C. : 0.

Apparition de subictère conjonctival et de quelques taches de roséole. Le foie et la rate sont normaux. La malade ne se plaint plus de la tête ; la pression révèle cependant l'existence d'un point douloureux pariétal droit, lié vraisemblablement à l'existence d'une périostite.

Le subiectère a disparu deux jours après la troisième injection pratiquée le 27.

OBS. III. — M... Marcel, 20 ans. *Six chancres syphilitiques* apparus vers le 21 septembre 1920.

Entré salle Bichat le 2 octobre ; il existe un chancre ulcéreux du sillon balano-préputial (recherche du tréponème à l'ultra + ; auto-inoculation pratiquée à cette date est restée négative), un chancre érosif endopréputial gauche, 4 chancres impétiginiformes dont 2 à l'aîne gauche et 2 sur le pubis. S. W. +. Foie et rate normaux ; aucun antécédent de maladie.

3 et 4 octobre. — Urines : S. + ; P. : o ; U. ? ; C. : o.

5 octobre. — Urines : S. ? ; P. : o ; U. : o.

Première injection de 0 gr. 30 de novar. Pas de réaction thermique.

6 octobre. — Urines : S. ? ; P. : o ; U. + ; C. ?

7 au 10 octobre. — Urines : S. : o ; P. : o ; U. : o ; C. ?

10 octobre. — Injection de 0 gr. 30 de novar. Température 37°3.

11 et 12 octobre. — Urines : S. : o ; P. : o ; U. : o ; C. ?

15 octobre. — Urines : S. : o ; P. : o ; U. : o ; C. ?

Injection de 0 gr. 45 de novar. Température 38°4.

16 et 17 octobre. — Urines : S. : o ; P. : o ; U. + ; C. ?

18 et 19 octobre. — Urines : S. : o ; P. : o ; U. : o ; C. ?

OBS. IV. — B... Henri, 28 ans, entre le 18 octobre salle Bichat pour 2 *chancres syphilitiques*, l'un endopréputial droit, l'autre au méat, et qui auraient débuté vingt-cinq jours environ auparavant. Examen à l'ultra + ; S. W. : o.

Foie et rate de dimension normale. Le malade avoue quelques excès alcooliques ; séjour au Maroc de 1913 à 1918.

19 et 20 octobre. — Urines normales.

21 octobre. — Urines normales, première injection à 0 gr. 30 de novar, suivie d'une grosse réaction : frisson prolongé, céphalée vive, fièvre 40°2.

22 et 23 octobre. — Urines : S. + ; P. : o ; U. + ; C. +. S. W. devient +++.

24 octobre. — Urines normales.

27 octobre. — Urines normales. Injection novar. 0 gr. 30. Température 39°5.

28 octobre. — Urines : S. +; P. : o.; U. +; C. +.

29 et 30 octobre. — Urines : S. +; P. : o.; U. : o.; C. ?

1^{er} novembre. — Urines : S. ?; P. : o.; U. : o.; C. ?

2 novembre. — Urines normales.

OBS. V. — R. . Albert 28 ans, *Chancres syphilitiques* du sillon balano-préputial gauche. Début il y a un mois. S. W. ++. Pas de maladies antérieures.

18 et 19 octobre. — Urines normales.

20 octobre. — Urines normales, première injection : novar., 0 gr. 30. Température 38°2.

21 octobre. — Urines : S. ? U. +; C. ?

25 octobre. — Urines normales. Injection : novar., 0 gr. 30. Température 37°4.

26 octobre. — Urines S. ?; U. ? C. ?.

29 et 30 octobre. — Urines normales. Injection à cette dernière date de novar. 0 gr. 45. Température 37°4.

31 octobre. — Urines : S. ?; U. ?; C. : o.

4 novembre. — Urines normales. Injection novar. 0 gr. 60. Température 39°4.

5 et 6 novembre. — Urines : S. : o.; P. ?; C. ?

7 novembre. — Urines normales.

9 novembre. — Urines normales. Injection novar., 0 gr. 60. Température 37°2.

10 et 11 novembre. — Urines : S. +; P. : o.; U. ++; C. ?... Aucun signe clinique de rétention biliaire.

12 novembre. — Urines normales.

OBS. VI. — F... Marcel, 22 ans, *deux chancres syphilitiques* balano-préputiaux datant de un mois. S. W. + + +. Pas de maladies antérieures.

Dès son entrée salle Bichat le 1^{er} novembre 1920, le malade présente une fièvre légère à poussées vespérales. Foie, rate, poumons et cœur normaux; il n'existe ni sucre ni albumine dans les urines.

2 novembre. — Urines : S. +; P. : o.; U. : o.; C. ? Température 38°2.

3 novembre. — Urines : idem. Température 37°7.

4 novembre. — Urines : idem. Première injection : novar., 0 gr. 30. Température 38°6.

5 et 6 novembre. — Urines : S. + ; P. : o. ; U. + ; C. +. Température 37°3 et 37°2.

7 et 8 novembre. — Urines : S. + ; P. : o. ; U. : o. ; C. ? Température 37°5 et 37°6.

9 novembre. — Urines normales. Température 37°3.

10 novembre. — Urines normales. Injection novar. ogr. 30. Température 38°9.

11 novembre. — Urines : S. ? ; P. : o. ; U. ? ; C. : o. Température 37°2.

15 novembre. — Urines normales. Novar., o gr. 30. Température 38°8.

16 novembre. — Urines : S. + ; P. : o ; U. ? ; C. ?

18-20 novembre. — Urines normales.

OBS. VII. — D... Eugène, 25 ans *Chancre syphilitique* de l'orifice préputial datant de un mois. S.W. +++.

Paludisme en 1919; pas d'accès depuis un an. Le foie mesure 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire ; la rate 12 à 13 centimètres sur la ligne axillaire.

22 octobre 1920. — Urines : S. + ; P. : o. ; U. + ; C. ?

23 octobre. — Urines idem. Première injection : novar. o gr. 30. Température 39°9.

24 et 25 octobre. — Urines : S. ++ ; P. : o. ; U. ++ ; C. ? Pas de signes cliniques de rétention biliaire.

26 et 27 octobre. — Urines : S. ? ; P. : o ; U. + ; C. : o.

28 octobre. — Injection : novar. o gr. 30.

3 novembre. — Urines : S. ? ; P. : o. ; U. ? ; C. ? Injection : novar. o gr. 30. Température 37°2.

4 et 5 novembre. — Urines : S. + ; P. : o. ; U. ? ; C. : o.

8 novembre. — Urines : S. : o. ; P. : o. ; U ? ; C. : o. Injection : novar. o gr. 60. Température 37°2.

9 et 10 novembre. — Urines : S. + ; P. : o ; U. ? ; C. : o.

11 novembre. — Urines normales.

OBS. VIII. — M... Léger, 58 ans.

Entre le 13 octobre 1920, salle Bichat pour un *chancre du méat* datant d'une dizaine de jours. La recherche de tréponèmes à l'ultra-microscope est positive ; la réaction de Wassermann d'abord négative, ne devient positive que trois jours plus tard. Tous les organes sont normaux ; pas d'albumine dans les urines. Antécédents de bronchites.

16 octobre 1920. — Urines : S. : o., U. : o.

Injection de 0 gr. 20 de novar. Réaction fébrile 40 degrés.

17 octobre 1920. — Urines : S : ? U. : o.

Du 18 au 21 janvier. — Urines : sels et urobiline néant.

21 janvier. — Injection de 0 gr. 20 de novar. Température

37°5. Céphalée, nausées.

22 janvier. — Urines : sels ? U. : o.

Du 23 au 25 janvier. — Urines normales.

26 janvier. — Urines : Sels ? U +.

27 janvier. — Urines normales. Injection : novar 0 gr. 30 ; céphalée, nausées, fièvre à 40°1.

Du 28 octobre au 4 novembre, urines normales.

Il est apparu le 28 octobre une *bronchite généralisée* avec dyspnée, suivie le lendemain d'*urticaire*, laquelle a duré quatre jours.

5 novembre. — La bronchite s'est amendée. Urines normales. Injection : Novar. 0 gr. 30, suivie de vomissements et fièvre à 40°2.

6 novembre. — Urines normales.

7 et 8 novembre. — Urines : S. + U. : o. Il est apparu le 7 novembre une urticaire généralisée en même temps qu'une aggravation nette de la bronchite : dyspnée surtout expiratoire (16 respiration à la minute) et bruit de pigeon-nier intense. Tension Mx : 17 ; Mn : 9.

En présence de ces accidents qui persistent pendant quatre jours, le traitement arsenical est interrompu ; cinq injections de 0 gr. 01 de cyagnure de Hg sont faites du 12 au 20 novembre.

24 novembre. — Toute trace de bronchite est disparue depuis deux jours. Les urines sont normales. Injection de 0 gr. 30 de novar. suivie de céphalée, nausées, fièvre à 40°2. Les urines restent normales les jours suivants. Pous-sée d'urticaire généralisée du 27 au 30 novembre.

4 décembre. — Injection de 0 gr. 30 de novar. suivie de céphalée, nausées, fièvre à 40°2. Les urines restent normales les jours suivants ; poussée d'urticaire du 7 au 11 décembre.

15 décembre. — Novar. 0 gr. 30. Prurit le 17 et le 18 décembre. — Urines normales les 16, 17, 18, 20, 22, et 23 décembre.

23 décembre. — Novar. 0 gr. 30, fièvre à 40 degrés. Le

lendemain bronchite bilatérale avec dyspnée (26 respirations à la minute); urines normales.

3 janvier. — Bronchite persistante, mais très amendée. Injection de 0 gr. 30 de novar. suivie de nausées, oppression, fièvre à 39°9. Deux jours plus tard érythème fessier avec prurit. La bronchite n'a pas subi d'aggravation du fait de cette injection après laquelle les urines ont présenté des traces de sels et d'urobiline pendant deux jours.

10 janvier. — Injections de 0 gr. 30 de novar, suivie de dyspnée et fièvre à 40 degrés. Les jours suivants ni urticaire, ni poussée de bronchite ; les urines présentent une légère cholalurie.

Epreuves de l'hémoclasie digestive.

		11 janvier	12 janvier	13 janvier
Avant repas.....	G. B. :	6.100	5.900	5.000
20' après repas....	—	5.500	6.000	4.800
40' —	—	5.400	5.300	4.700
1 h. —	—	4.800	5.900	4.300
1 h. 1/2 —	—	6.000	4.000	5.500
2 h. —	—	4.900		4.000

17 janvier. — Injection de 0 gr. 30 de novar. suivie aussitôt de congestion de la face, d'une petite toux sèche, de suffocation qui persiste pendant une heure. Dans l'après-midi réaction fébrile à 39°7.

Recherche du choc hémoclasique déclenché par l'injection :

Avant l'injection.....	G. B. :	4.500	
20' après l'injection.....		2.000	
40' —		3.500	
1 h. —		5.000	
2 h. —		6.400	Temp. : 39°5
3 h. —		4.400	

18 janvier. — Erythème fessier sans caractère urticarien ; le lendemain toux légère ; expectoration aérée ; pas de signes nets d'auscultation. Urines normales du 18 au 21 janvier.

Recherches de l'hémoclasie digestive :

		18 janvier	19 janvier	20 janvier
Avant repas.....	G. B. :	5.400	5.300	6.300
20' après repas....	—	5.500	5.300	5.400
40' —	—	5.200	5.700	
1 h. —	—	5.300	6.200	5.700
1 h. 1/2 —	—	6.300	5.300	5.800
2 h. —	—	6.200	5.400	5.000
2 h. 1/2 —	—		6.700	7.600
3 h. —	—		5.500	8.000

22 janvier. — Injection de 0 gr. 02 de novar. une demi-heure avant l'injection de la dose de 0 gr. 30. Les mêmes accidents se reproduisent : congestion de la face, dyspnée, nau-sées ; expectoration aérée le lendemain.

En résumé une cinquantaine d'analyses d'urines furent faites chez ce malade au point de vue des éléments biliaires ; elles ne furent positives que huit fois pour les sels biliaires, cinq fois pour l'urobiline, toujours très faibles d'ailleurs ; la bilirubinurie, recherchée à plusieurs reprises fut toujours négative.

OBS. IX. — H... Camille, 33 ans. *Chancre syphilitique* du sillon balano-préputial. S. W. ++.

Les examens d'urines ne sont faits qu'en fin de traite-ment.

16 mars 1921. — Urines normales.

R. G. : H₁ : 4 — H_T 3. Hémolysines 0.

17 mars. — Urines : S. : 0 ; U. +.

R. G. : H₁ : 4 — H_T 3,5.

Hémolysines : auto : 0 ; iso + (coloration rouge cerise franche).

OBS. X. — H... Chaume, 26 ans. *Chancre syphilitique* du fourreau, datant de un mois. S. W. ++.

23 mars 1921. — Urines normales.

24 mars. — Urines normales.

R. G. : H₁ : 4,5 — H_T : 3,5. Hémolysines 0.

Première injection : novar 0 gr. 30. Température 38°8.

25 mars. — Urines : S. ? ; U. + :

R. G. : H₁ : 5 — H_T : 4. Hémolysines 0.

Apparition d'une roséole discrète.

29 mars. — Urines normales.

R. G. : H₁ : 4,5 — H_T : 3. Hémolysines 0.

Injection novar 0 gr. 30. Température 37°2.

30 mars. — Urines normales.

R. G. : H₁ : 4,5 — H_T : 3,5. Hémolysines 0.

4 avril. — Urines normales.

R. G. : 4,5 à 3,5. Hémolysines 0.

Injection : novar 0 gr. 45. Température 37°2.

5 avril. — Urines : S. : 0 ; U. ?

R. G. : 4,5 à 3. Hémolysines 0.

OBS. XI. — M... Alice, 20 ans. *Deux chancres syphilitiques* l'un de la dimension d'une pièce de 5 francs, situé sur la face externe de la grande lèvre droite ; l'autre de la dimension d'une pièce de 2 francs, sur la marge gauche de l'anus. Ces lésions ont été constatées pour la première fois par la malade le 12 octobre 1920.

27 octobre. — S. W. +++ Injection de 0 gr. 01 de cyanure de Hg suivie d'une réaction fébrile à 40°7.

28 octobre. — Les chancres ont gardé mêmes dimensions, mais l'induration sous-jacente au chancre de la grande lèvre droite déborde largement celui-ci et s'étend à toute la lèvre qui est hypertrophiée.

Injection de 0 gr. 01 de cyanure. Température 37°2.

29 octobre. — Apparition d'un subictère des sclérotiques et de la face inférieure de la langue. Foie et rate normaux. Bon état général ; pas d'anorexie ; selles de coloration normale ; pas de prurit.

Urines : S. : 0 ; P. : 0 ; U. + ; C. ?

Injection de 0 gr. 01 de cyanure. Température 37°2.

30 octobre. — Urines : S. ? P. : 0 ; U. ? ; C. ?

R. G. : 4 à 3.

Injection : Novar. 0 gr. 30. Température 37°5.

31 octobre. — Urines : S. ? ; P. : 0 ; U + ; C. ?

R. G. : 4 à 3.

1^{er} et 2 novembre. — Urines normales.

La malade a quitté le service à cette dernière date. Les conjonctives sont encore légèrement teintées. La malade est revue quinze jours plus tard à la polyclinique ; le subictère a complètement disparu ; les urines restent normales.

OBS. XII. — I... Venancio, 32 ans. *Ictère syphilitique secondaire*. Ictère typique sans troubles gastro-intestinaux ; le foie est de dimensions normales ; la rate déborde les fausses côtes de deux travers de doigt. Le malade présente en outre une roséole discrète, plaques muqueuses des amygdales, syphilides ulcéro-croûteuses du menton, du sillon naso-génien droit, de la face interne de la cuisse gauche ; syphilides papuleuses scrotales et fissuraires onales. S. W. + + +.

N'a reçu aucun traitement antisypilitique ; ni sucre, ni albumine dans les urines.

23 février 1921. — Urines : S. +, P. + +, U. + +.

24 février. — Urines : S. +, P. + +, U. + +.

Résistance globulaire : H_I : 3,5, H_T : 2,5.

Injection de 0 gr. 20 de novo ; réaction fébrile à 38 degrés.

25 février. — Ictère légèrement plus foncé. Urines : S. + +, P. + +, U. +.

R. G. : H_I : 3,5 ; H_T : 2.

26 février. — Urines : S. ?, P. + +, U. + +.

Epreuve de l'hémoclasie digestive :

Avant repas.....	G. B. : 9.500
20' après.....	— 6.500
40'.....	— 6.900
1 h.....	— 7.200
1 h. 1/2.....	— 16.200
2 h.....	— 9.900

OBS. XIII. — B... Emmanuel, 28 ans. *Chancre* du sillon balano-préputial : début de *roséole*. S. W. + + +.

Trois examens d'urines avant traitement montrent trois fois l'existence d'une rétention dissociée avec urobiline en quantité variable et aucune trace de sels biliaires. Le départ prématuré du malade n'a pas permis la recherche de la résistance globulaire, ni des hémolysines.

OBS. XIV. — C... François, 38 ans. *Roséole* datant de quinze jours. Chancre en voie de cicatrisation. S. W. + + +. Pas d'affections antérieures.

Deux examens d'urines avant traitement montrent une urobilinurie très abondante, moins marquée lors du deuxième examen ; une fois seulement trace de sels.

OBS. XV. — L... Gérard, 19 ans. *Syphilides lichénoïdes généralisées* ; plaques muqueuses sur les organes génitaux et au pourtour de l'anus ; adénopathies multiples caractéristiques. S. W. + + +. Tous les appareils sont normaux, pas de maladies antérieures.

2 mars 1921. — Urines : S. ? ; U. + +.

3 mars. — Urines : S. : 0 ; U. +.

OBS. XVI. — D... Louis, 52 ans. *Roséole* ; chancre cicatrisé. S. W. + + +. Les différents appareils paraissent normaux ; pas d'affections antérieures.

A son entrée salle Bichat il existe avant traitement une urobilinurie et une cholalurie légères qui disparaissent en cours du traitement. Les examens d'urines sont repris à la fin de la série arsenicale.

9 mars 1921. — Urines normales.

R. G. : 4 à 3,5. Hémolysines 0.

Injection : novar 0 gr. 90. Température 37°4.

10 mars. — Urines : S. : 0 ; U. ?

R. G. : 4,5 à 3,5. Hémolysines 0.

15 mars. — Urines normales.

R. G. : 4,5 à 3,5. Hémolysines 0.

Injection : novo 0 gr. 90. Température 37°2.

16 mars. — Urines normales.

R. G. : 4,5 à 3. Hémolysines 0.

24 mars. — Urines normales.

R. G. : 4,5 à 3,5. Hémolysines 0.

Injection : novar 0 gr. 90. Température 37°7.

25 mars. Urines. S : 0 ; U. ?

R. G. : 5 à 3,5. Hémolysines 0.

OBS. XVII. — H... Lucien, 18 ans. *Syphilides papuleuses et papulo-croûtenses généralisées* ; plaques muqueuses des amygdales. Début cinq semaines auparavant par une « angine » de l'amygdale gauche ; celle-ci reste grosse, s'accompagne d'une adénopathie caractéristique, et a été vraisemblablement le foyer de l'accident primitif. S. W. + + +.

Les appareils fonctionnent normalement. Pas d'affections antérieures.

23 octobre 1920 — Urines : S. ? ; U. + ; G. ?.

24 octobre. — Urines : *idem*. Première injection : novar 0 gr. 30. Température 40°1.

25 octobre. — Le malade est très abattu ; les éléments papuleux sont plus saillants et de teinte vineuse. De plus, de nombreux éléments maculeux se voient sur tout le corps, la face y comprise apparaissant, comme la reviviscence d'une roséole en voie d'effacement et qui avait passé inaperçue à l'examen de la veille. La température est revenue à la normale. Urines : S. ? ; U. ++ ; C. ?.

26 et 27 octobre. — Urines : S. : 0 ; U. ? ; C. +.

29 octobre. — Urines normales. R. G. : 4,5 à 3.

Injection : novar 0 gr. 30. Température 38°4.

30 octobre. — Gros abattement. Éléments toujours très nombreux, confluent par endroits ; l'amygdale gauche reste grosse et le malade se plaint à nouveau d'une petite gêne de déglutition.

Urines : S. ++ ; U. ++ ; C. +. — R. G. : 4,5 à 3.

La température vespérale monte encore à 38°2.

1^{er} novembre. — Urine : S. ? ; U. + ; C. +. Température vespérale 37°3.

2 novembre. — S. : 0 ; U. ? ; C. ?.

4 novembre. — Injection : novar. 0 gr. 30. Température 37°1.

5 novembre. — Urines : S. : 0 ; U. +, C. ?.

6 et 7 novembre. — Urines normales. Les différents éléments commencent à s'affaïsser et à pâlir.

9 novembre. — Urines normales. Injection : novar. 0 gr. 45. Température 37°9.

10 et 11 novembre. — Urines : S. 0 ; U. ? ; C. : 0.

15 novembre. — Urines normales. Injection : novar 0 gr. 60. Température 37°3.

16 et 17 novembre. — Urines : S. ? ; U. ++ ; C. ?.

19 et 20 novembre. — Urines normales. L'éruption a disparu, mais a laissé de la pigmentation.

OBS. XVIII.— G... Raymonde, 22 ans. *Roséole* apparue au début d'octobre 1920 ; plaques muqueuses. S. W. +++.

20 octobre. — Urines : S. ? ; U. ? ; C. : 0.

21 octobre. — Urines : *idem*. Première injection, novar. 0 gr. 30.

22 et 23 octobre. — Urines : S. ? ; U. + ; C. ?

24 octobre. — Urines normales.

OBS. XIX. — B... Marcelle, 28 ans. *Roséoles et plaques muqueuses*. S. W. + + +.

Urines : 3 examens négatifs, dont l'un est pratiqué après a première injection de novar.

OBS. XX. — M... Léon, 34 ans. *Roséole, plaques muqueuses*; phimosis mécanique par chancre induré. S. W. + + +.

Au cours du traitement 3 examens d'urines restent négatifs; un quatrième est pratiqué après une injection de 0 gr. 45 de novar avec fièvre à 38°4; il montre urobilinurie et cholalurie nettes.

OBS. XXI. — D... Emile, 38 ans. *Méningite syphilitique secondaire*. Accident primitif en janvier 1920. A la fin d'une première série de novar (avril-mai) apparition d'une éruption érythémato-vésiculeuse qui fait interrompre ce traitement. Le malade est mis au mercure et à l'iode. Vers la fin d'octobre, apparition de céphalées violentes, surtout nocturnes, empêchant tout sommeil et non calmées par l'antipyrine.

26 novembre. — Entre salle Bichat. Céphalées non modifiées; aucun signe nerveux objectif. Adénopathies caractéristiques, inguinales, sus-épitrochléennes et cervicales bilatérales. Foie et rate de dimension normale. S. W. + +. Liquide céphalo-rachidien : albumine : 0 gr. 10 ; lymphocytes incomptables ; L. W. + + +.

Urines : S. + ; U ? ; C. +.

27 novembre. — Urines : S. + ; U : 0 ; C. ?

28 novembre. — Urines : S. + ; U. + ; C. ?.

Ces 3 examens ont été faits avant toute reprise du traitement.

OBS. XXII. — S... Auselme, 45 ans. *Plaques muqueuses* du voile du palais et de la face interne de la lèvre inférieure ; plaques fauchées du dos de la langue. S. W. + + +. Les différents appareils sont normaux. Antécédents : chancre syphilitique sept mois auparavant, traité alors par une trentaine de piqûres de biiodure. Pas d'éthylisme.

25 et 26 octobre. — Urines : S. + ; U ?.

27 octobre. — Urines : S. ? ; U. ? . Première injection : novar 0 gr. 30. Température 38°8.

28 et 29 octobre. — Urines : S. ? ; U +.

1^{er} novembre. — Urines normales. Injections : novar 0 gr. 30. Température 37°2.

2 novembre. — Urines : S. + ; U. +.

6 novembre. — Urines normales. Injection : novar 0 gr. 45. Température 37°3.

7 novembre. — Urines : S. : 0 ; U. +.

8 novembre. — Urines : S. ? ; U : 0.

OBS. XXIII. — L... Auguste, 24 ans. *Condylomes plats anaux* ; infiltration cartilagineuse du chancre apparu deux mois auparavant. S. W. + + +. Pas de traitements antérieurs.

Deux examens d'urines avant traitement restent négatifs.

Examens en fin de traitement :

3 mars 1921. — Urines normales. R. G. : 4, 5 à 3. Hémolysines : 0. Injection de 0 gr. 75 de novar.

4 mars. — Urines : S. : 0 ; U. +. R. G. : 5 à 3,5. Hémolysines : 0.

10 mars. — Urines normales. Injection : 0 gr. 90 novar.

11 mars. — Urines : S. ? ; U. ? R. G. : 4,5 à 3. Hémolysines : 0.

16 mars. — Urines normales. Injection : novar 0 gr. 90.

17 mars. — Urines : S. ? ; U. +. R. G. : 4,5 à 3,5. Hémolysines : 0.

OBS. XXIV. — P... Sylvie, 21 ans. *Plaques muqueuses végétantes* de la vulve, des plis génito-cruraux, de la région anale. S. W. + + +. Pas de traitement antérieur.

Deux examens d'urines avant traitement, et un après la première injection de novar, restent négatifs.

OBS. XXV. — L... Edouard, 40 ans, *Syphilide papulo-végétante* du menton depuis un mois, précédée un mois auparavant de « taches » sur tout le corps. S. W. + + +. Pas de traitement antérieur.

Trois examens d'urines avant traitement restent négatifs.

OBS. XXVI. — D... Alexandre, 43 ans. *Plaques muqueuses végétantes* inguino-scrotales. S. W. + + +.

Avant traitement quatre examens d'urines négatifs.

OBS. XXVII. — M... Charles, 52 ans. Syphilides papuleuses périanales ; plaques muqueuses buccales. S. W. + + +

Avant traitement 3 examens d'urines négatifs.

OBS. XXVIII. — F... Gaston, 23 ans. Plaques muqueuses des amygdales ; syphilides érosives de la lèvre inférieure et papuleuses plates des bourses. S. W. + + +.

Avant traitement 3 examens d'urines négatifs.

OBS. XXIX. — V... Edouard, 26 ans. *Syphilome phagédénique* du gland et du prépuce apparu quinze jours avant l'entrée du malade salle Bichat ; orchite syphilitique droite avec adhérences au scrotum. S. W. + + +. Les différents viscères fonctionnent normalement ; légère inégalité pupillaire.

Antécédents. — Deux mois avant son entrée à l'hôpital chancre syphilitique du gland, lequel s'est cicatrisé à la suite de 4 injections de novar (0 gr. 15 ; 0 gr. 30 ; 0 gr. 45 ; 0 gr. 45) ; c'est deux semaines seulement après suspension de ce traitement insuffisant que sont apparues les lésions actuelles.

Six examens d'urines pratiqués avant reprise du traitement ne montrent ni sels biliaires, ni urobiline.

OBS. XXX. — N... Joannes, 39 ans. *Cirrhose* avec foie très dur, indolore, de 12 centimètres de haut ; rate énorme s'étendant du septième espace intercostal à deux travers de doigt de l'ombilic ; pas d'ascite, ni œdème, ni circulation collatérale. S. W. + +.

Antécédents. — Syphilis depuis six ans ; traitement arsenical et hydrargirique assez régulier depuis trois ans. Il y a six mois apparition d'un ictère sans troubles gastro-intestinaux ; à cause de cet ictère tout traitement anti-syphilitique a été suspendu et n'a pas été repris depuis. Depuis lors pertes de forces et amaigrissement d'une vingtaine de kilos. A noter que le malade est un gros buveur : plusieurs apéritifs par jour.

Quatre examens d'urines, dont 3 avant toute reprise de traitement, montrent la présence de sels biliaires et d'uro-

biline en quantité progressivement croissante. Au cours de ces examens est d'ailleurs apparu du subictère des conjonctives.

Obs. XXXI. — B... E., 53 ans. *Cirrhose hypertrophique* avec foie dur, ficelé, présentant des nodosités et mesurant 16 centimètres de haut sur la ligne axillaire ; rate de 13 centimètres de haut ; pas d'ascite ni de circulation collatérale. S. W. +++. Tous les autres appareils sont normaux. Antécédents : Chancre syphilitique il y a huit ans ; la malade a reçu alors 6 injections de 606 ; pas d'autre traitement depuis. Petits signes d'alcoolisme. Trois examens d'urines avant reprise du traitement et un quatrième après une première injection de novar à 0 gr. 20 donnent chacun : S. + ; P. : 0 ; U. ++.

La malade a séjourné salle Bielt pendant cinq mois au cours desquels elle n'a présenté aucune poussée de subictère. Elle a, il est vrai, suivi un traitement arsenical et mercuriel.

Obs. XXXII. — D... E., 46 ans. *Cirrhose ascitique* ayant débuté au commencement de décembre 1920. Chancre syphilitique en 1900 pour lequel il avait été suivi un traitement par pilules et sirop de Gibert de 1900 à 1904. Au cours de la guerre, le malade fait à 4 reprises des troubles oculaires (diplopie, ptosis bilatéral) pour lesquels il est blanchi par 6 injections de novar et quelques injections de biodure. Depuis 1919 le malade a reçu à Saint-Louis 3 séries d'huile grise et 3 séries de novar ; c'est à la fin de la dernière série de novar qu'est apparue l'enflure du ventre.

Entré salle Bichat le 31 décembre 1920, c'est-à-dire un mois après la suspension de ce traitement. Ascite libre avec déplissement de la cicatrice ombilicale. Pas de circulation collatérale. Œdème du scrotum et des membres inférieurs. Après ponction de l'ascite (13 litres) hauteur du foie : 9 centimètres ; hauteur de la rate : 5 centimètres. Ptosis bilatéral léger ; pas de diplopie ; pas de troubles de la sensibilité ni de la réflectivité. Tous les autres appareils sont normaux. S. W. +. Liquide céphalo-rachidien : albumine 0 gr. 35 ; lympho : 1 ; L. W. +++. Pas d'alcoolisme ni d'affections antérieures.

Trois examens d'urines avant reprise du traitement donnent : S. ++ ; P. : 0 ; U. ++. Le malade a séjourné salle Bichat pendant cinq mois au cours desquels il n'a jamais présenté de poussées d'ictère.

OBS. XXXIII. — M... A., 32 ans. Gomme ulcérée de la base de la luette, ostéite des fosses nasales, syphilide ulcéro-croûteuse rétro-auriculaire. S. W. +++. Les divers appareils fonctionnent normalement. Ni alcoolisme, ni maladies antérieures. N'a jamais reçu de traitement.

Avant tout traitement 3 examens d'urines donnent : S. + ; P. : 0 ; U. ++.

OBS. XXXIV. — C... M., 53 ans. Est atteint de syphilis vraisemblablement depuis vingt-deux ans. Glycosurie datant de dix-huit ans, et suivie de maux perforants plantaires. Présente de plus des gommès de la face dorsale du pied gauche et du testicule gauche pour lesquels il entre salle Bichat au début de décembre 1920. La glycosurie est alors d'environ 20 grammes par jour ; pas de signes de tabès ; liquide céphalo-rachidien normal. S. W. +++. Pas d'albumine dans les urines. N'a jamais suivi de traitement anti-syphilitique.

Sur 6 examens d'urines faits avant traitement 2 ont montré la présence simultanée d'urobiline et de traces de sels biliaires, 1 la présence d'urobiline à l'état de traces.

8 décembre. — Première injection : novar 0 gr. 30. Température 37°2.

9 et 10 décembre. — Urines : S. ? ; P. : 0 ; U. ?.

13 décembre. — Injection : novar 0 gr. 30. Température 37 degrés.

14 décembre. — S. : 0 ; P. : 0 ; U. ?.

15 décembre. — Urines normales.

18 décembre. — Injection : novar 0 gr. 45. Temp. 40°3.

19 et 20 décembre. — Urines : Eléments biliaires, néant.

23 décembre. — Injection : novar 0 gr. 45. Temp. 39°8.

24 et 25 décembre. — Urines : Eléments biliaires, néant.

27 décembre. — Dyspnée nocturne, soudaine et intense.

28 décembre. — Râles sous-crépitaux fins aux deux bases.

Saignée : 350 grammes.

29 décembre. — Dyspnée toujours vive ; le malade est en

orthopnée ; 34 respirations à la minute. Congestion des 2 bases ; pouls à 84. Saignée 200 grammes.

4 janvier. — Il persiste toujours quelques râles sous-crépitaux fins aux 2 bases. Epanchement pleural gauche : liquide citrin avec placards endothéliaux. Urée sanguine : 0 gr. 10. Saignée 100 grammes.

7 janvier. — Disparition des signes d'épanchement et de congestion pulmonaire.

OBS. XXXV. — A... ben Mohamed, 25 ans. Gommès syphilitiques ulcérées du sillon balano-préputial. S. W. +++.

Ducrey : 0. Pas de traitement antisyphilitique antérieur. Trois examens d'urines avant traitement ne décèlent la présence d'aucun élément biliaire.

OBS. XXXVI. — B... Paul, 58 ans. *Gomme ulcérée* de la face externe de la jambe droite ; mal perforant plantaire gauche. Pupilles égales et régulières : réflexes lumineux faibles, tendineux normaux. S. W. : 0. Liquide céphalo-rachidien : albumine 0 gr. 10 ; lympho 3 ; L. W. 0.

Quatre examens d'urines avant traitement ne montrent aucun élément biliaire.

OBS. XXXVII. — M... Louis, 46 ans. *Tabès fruste*, s'étant manifesté quatre mois avant l'entrée à l'hôpital par du dérobement des jambes. S. W. +++. Liquide céphalo-rachidien : albumine 0 gr. 56 ; lympho 26 ; L. W. +++ Pas de traitement antérieur. Trois examens d'urines avant tout traitement donnent : éléments biliaires, néant.

OBS. XXXVIII. — S... Pierre, 35 ans. *Paraplégie spasmodique*. Début trois ans auparavant ; le S. W. aurait été alors faiblement positif. Pas d'antécédents connus de syphilis ; pas de stigmates actuels.

Deux examens d'urines avant traitement complètement négatifs. Sur 4 examens pratiqués en cours de traitement (0 gr. 20 de novar tous les 2 jours) 2 renferment des traces de sels et d'urobiline.

OBS. XXXIX. — P... Maurice, 28 ans. *Hémiplégie droite avec aphasie*. Syphilis remontant à un an.

A son entrée salle Bichat, 2 examens d'urines montrent l'absence de tout élément biliaire malgré traitement arsenical antérieur, d'ailleurs insuffisant. Les examens suivants ne sont faits qu'en fin de série arsenicale.

8 mars 1921. — Urines normales, R. G. : 4 à 3,5. Hémolysines 0.

Injection : novar 0 gr. 90.

9 mars. — Urines S. : 0 ; U. + R. G. : 5,5 à 3,5. Hémolysines 0.

18 mars. — Urines normales R. G. : 4,5 à 3,5. Hémolysines 0.

19 mars. — Urines S. : 0 ; U. ? R. G. : 4,5 à 3,5. Hémolysines 0.

Obs. XL. — *Ictère toxi-infectieux*. — W... Berthe, 37 ans, entre le 2 février 1921, salle Bielt, pour une tuméfaction douloureuse avec impotence du coude droit dont le début remonte à huit ans. L'examen clinique et radiographique montre qu'il s'agit d'une ostéo-périostite syphilitique. Le Wassermann est d'ailleurs + + +. Aucun autre stigmaté ; tous les appareils sont normaux.

La malade a eu sept enfants dont cinq morts en bas âge ou peu après leur naissance ; elle n'a jamais reçu de traitement.

4 février. — Première injection de novo à 0 gr. 30. Réaction fébrile à 37°8.

9 février. — Novo 0 gr. 45. Réaction 38°6.

13 février. — Il existe depuis la veille une éruption érythémateuse à la face, scarlatiniforme aux bras, purpurique aux membres ; pas d'angine, pas d'arthralgies. La température est à

15 février. — L'éruption est en voie de desquamation.

L'état général est bon ; on refait une nouvelle injection de novo à 0 gr. 45 qui provoque une poussée fébrile à 40°2.

20 février. — Amélioration notable de l'ostéopériostite au point de vue douleur et impotence fonctionnelle ; le diamètre de la tumeur a diminué de 1 centimètre.

Apparition d'un léger ictère, surtout aux conjonctives et sur la poitrine. Les urines comprennent des pigments biliaires, mais pas de sels biliaires ; la recherche de l'urobiline n'est pas faite à ce jour ; ni albumine, ni sucre. Les selles

sont décolorées; il n'existe pas de bradycardie, ni prurit, ni état nauséux

21 février. — Vomissement ce matin; la langue se recouvre d'un enduit blanchâtre.

22 février. — Etat stationnaire; on pratique une injection de 0 gr. 45 de novo qui provoque une réaction fébrile à 39°5.

23 février. — L'ictère se fonce, les conjonctives sont injectées, la courbature s'accroît; il y a eu trois vomissements la veille et la malade se plaint de gastralgie.

L'examen des urines montre : Hay +, pigments ++, urobiline 0. Matières décolorées; pas de trace de stercobiline recherchée à l'acétate de zinc. Il existe de plus un érythème prurigineux et légèrement vésiculeux sur l'abdomen.

Les jours suivants l'ictère se fonce de plus en plus. L'examen des urines est refait les 24, 25, 27 et 28 février et les 2 et 6 mars; il montre l'existence de sels biliaires en quantité variable, de pigments toujours abondants, pas d'urobiline. Les matières sont toujours complètement décolorées; examinées le 28 février à l'acétate de zinc et à la réaction de Triboulet, elles montrent l'absence de toute trace de stercobiline.

3 mars. — Depuis la veille la malade présente une angine pultacée.

Ictère toujours très marqué. L'examen du sang montre que :

Temps de saignement : 11'.

Temps de coagulation (procédé de la lame) : 19'.

G. R. : 4.035.000.

G. B. : 5.400.

Lympho. 5

Mono. 10

Poly. 85 (dont 2 éosinophiles)

4 mars. — L'érythème prurigineux de l'abdomen restant discret, on fait une nouvelle injection de 0 gr. 45 de novo; la température monte à 39°5.

5 mars. — Résistance globulaire = 3,5 — 2,5.

6 mars. — Prurit très violent sur l'abdomen, face antérieure des cuisses, face externe des mollets, face postérieure des bras où se voit un érythème papulo-vésiculeux confluent par places, ne suintant pas au grattage. Nausées persistantes,

pas de diarrhée, matières toujours très décolorées, ictère de plus en plus foncé. L'angine diminue, il reste encore un léger enduit blanchâtre sur les deux piliers. A partir de cette date, oligurie légère 800-1.000 grammes.

12 mars. — Amygdalite herpétiforme bilatérale. Epistaxis. A partir de ce jour la température monte régulièrement ; elle est à ce jour de 38°2.

Hémoculture, milieu peptoné, négative.

13 mars. — Epreuve de l'hémoclasie digestive :

Avant-repas.	2.000
20' après.	1.600
40' après.	2.500
1 heure après.	2.100
1 h. 1/2 après.	1.500
2 heures après.	2.100

15 mars. — L'éruption est disparue. G. B. : 1.800.

16 mars. — Se plaint de beaucoup souffrir de la gorge, ne peut avaler même les liquides. Ensemencement nez et gorge négatif.

19 mars. — La malade tousse et a une expectoration visqueuse et sanglante. Il existe au sommet droit un foyer de pneumonie avec souffle tubaire et matité s'étendant en arrière jusqu'à la pointe de l'omoplate ; les crachats renferment des pneumocoques. Sur les membres inférieurs se voit un état purpurique semblable au purpura de l'artério-sclérose.

Le pouls est régulier à 96. Mx : 14 1/2. Mn : 6.

Les urines renferment des traces d'albumine.

20 mars. — G. B. : 2800.

21 mars. — Signes hémorragipares de plus en plus marqués, la mort survient au cours d'une hémorragie provenant des voies respiratoires.

CONCLUSIONS

I. — Les rétentions biliaires latentes au cours de la syphilis non traitée ont une physionomie différente suivant la période de la syphilis.

II. — Du début de l'infection à la fin de la phase éruptive de la période secondaire :

a) Les rétentions sont *très précoces*, parfois contemporaines du chancre, exceptionnellement le précédant ;

b) Elles sont *très fréquentes*, se rencontrant au moment de la roséole dans 87 o/o des cas ; plus fréquentes peut-être chez la femme que chez l'homme ;

c) Elles sont, de plus, *fugaces et discrètes*, aboutissant cependant assez souvent à l'ictère, avec lequel elles présentent un rapport étroit ;

d) Enfin elles sont le plus souvent du *type total*, parfois du *type dissocié* : un cas de syphilis primaire s'est présenté sous la forme de *cholalurie isolée*, type qui ne paraît pas avoir été observé jusqu'alors ;

e) Les rétentions biliaires latentes sont donc incontestablement à ce stade l'expression d'une *hépatite fruste diffuse* ; celle-ci s'accompagne fréquemment d'azoturie et d'augmentation du coefficient azotu-

rique, coïncide assez souvent avec une fébricule et est d'autant plus marquée que le sujet est plus jeune. Elle apparaît ainsi comme liée à une *hyperhépatie*, ce qui est en contradiction avec certaines théories qui font de l'urobiline un signe constant d'insuffisance hépatique ;

f) Sur 19 cas étudiés à ce stade, nous n'avons pas observé de rétention hémolytique ; certains cas où l'urobilinurie est en excédent marqué sur la cholorie répondent peut-être à une *rétention mixte*.

III. — A partir de la période secundo-tertiaire :

a) Les rétentions biliaires latentes deviennent beaucoup plus *rare*s (12 0/0) ; elles sont, de plus, *accusées, continues, tenaces*, aboutissant plus rarement à l'ictère. Elles possèdent en un mot les caractères des rétentions observées dans les états cirrhotiques du foie, et affirment ainsi l'existence relativement précoce de la *cirrhose latente syphilitique*, résultat confirmé par une autopsie de M. Sézary ;

b) A ce stade les rétentions sont du type *total*, plus accentuées chez les malades à antécédents hépatiques. Elles n'ont été observées dans aucun cas de syphilis neurotrope pure.

IV. — La fréquence de la syphilis hépatique démontrée par les rétentions biliaires comporte des sanctions thérapeutiques : au début de l'infection et surtout dans les syphilis plus avancées dont les rétentions sont du type cirrhotique il importe de ne pas négliger la médication spécifique *per os* qui par

l'intermédiaire de la grosse veine porte parvient plus sûrement au foie.

V. — La recherche des rétentions biliaires mérite donc d'être comptée au nombre de celles indispensables à la clinique vénérologique. A ce propos la recherche de l'urobilinogène, bien que plus rapide que celle de l'urobiline, ne paraît mériter aucun crédit.

VI. — Comme le traitement mercuriel, le traitement arsenical fait apparaître ou accentue les rétentions biliaires. Leur étude n'apporte d'ailleurs que des présomptions sur le mécanisme de leur production.

a) Le lendemain des injections de novarsénobenzol, seule médication arsenicale envisagée ici, il apparaît dans les urines une rétention biliaire *presque constante, très discrète* et dans laquelle il n'y a jamais trace de bilirubine. Cette rétention est l'indice d'une légère perturbation hépatique, analogue à celle que produit par exemple l'ingestion chez un sujet bien portant d'une forte quantité de glucose. Cette rétention est donc *fatale* ; *son absence systématique doit faire redouter une insuffisance de l'émonctoire rénal* ;

b) Deux causes viennent exagérer cette rétention discrète post-arsenicale : l'une, surtout marquée dans les syphilis récentes, se manifeste à l'occasion de doses subthérapeutiques ; c'est la *réaction de Herxheimer* ; l'autre apparaît à l'occasion de doses élevées et est due davantage à une *action hémotoxique* qu'à une action hépatotoxique. De toutes façons

l'hépto-toxicité du 914 reste faible ; elle aboutit exceptionnellement à l'ictère toxique qui s'accompagne toujours d'autres signes cliniques d'intoxication arsenicale lesquels en facilitent le diagnostic ;

c) Des études en cours nous portent à croire que cette intoxication coïncide avec de la *leucopénie*.

VII. — Le choc hémoclasique survenant soit immédiatement après une injection d'arsénobenzol, soit deux ou trois jours plus tard, au cours d'une digestion, a été donné comme preuve de l'hépto-toxicité des arsénos. En réalité la leucopénie qui caractérise ce choc nous paraît être surtout liée à la *vaso-dilatation périphérique* et à l'*hydrémie* consécutives à l'injection de produits arsenicaux.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.	7
Historique.	11
Considérations sur les rétentions biliaires latentes en général.	15
Techniques employées.	20
Rétentions biliaires latentes dans la syphilis non trai- tée.	26
Rétentions biliaires latentes dans la syphilis traitée. . .	45
Valeur comparée des rétentions biliaires latentes et de l'hémoclasie digestive dans la syphilis.	66
Observations.	77
Conclusions.	99

